



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Γεώργιος ΧΑΤΖΗΓΕΩΡΓΙΟΥ

Διδακτορική Διατριβή

**"ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΕΓΧΡΩΜΗΣ
ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗΣ ΤΟΥ DTI ΣΤΗΝ ΗΠΙΑ
ΓΝΩΣΙΑΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ"**

υπό

ΔΗΜΗΤΡΑΣ Κ. ΣΑΛΗ

Ειδικευμένης Νευρολόγου 2014

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2014

© 2014 Δήμητρα Σαλή

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής
(5^η/10-07-2013 ΓΣΕΣ):

1^{ος} Εξεταστής Παπαδημητρίου Αλέξανδρος
(**Επιβλέπων**) Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

2^{ος} Εξεταστής Χατζηγεωργίου Γεώργιος
Καθηγητής Νευρολογίας,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

3^{ος} Εξεταστής Καψαλάκη Ευτυχία
Επίκουρη Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών

4^{ος} Εξεταστής Δαρδιώτης Ευθύμιος
Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

5^{ος} Εξεταστής Στεφανίδης Ιωάννης
Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

6^{ος} Εξεταστής Πατεράκης Κων/νος
Επίκουρος Καθηγητής Νευροχειρουργικής,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

7^{ος} Εξεταστής Τρυποσκιάδης Φίλιππος
Καθηγητής Καρδιολογίας,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

- ❖ *Στον ακτινοφυσικό Στάθη Γκότση που μου έδωσε την ευκαιρία*
- ❖ *Στον Αλέξανδρο Παπαδημητρίου που ενέκρινε την ιδέα*
- ❖ *Στην οικογένειά μου που με στηρίζει διαρκώς*
- ❖ *Σε αυτούς που βοήθησαν στην εκπόνηση και βελτίωση της μελέτης,*
- ❖ *ιδιαίτερω στον φυσικό Δημήτρη Βεργανελάκη για τον χρόνο που αφιέρωσε*
- ❖ *Η διατριβή αφιερώνεται στον σύζυγό μου Γιάννη Χαλκιαδάκη του οποία η βοήθεια ήταν πολύτιμη*

Δήμητρα Σαλή

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνομα: **Σαλή Δήμητρα**

Ημερομηνία Γέννησης: **20 Ιουνίου 1975**

Τόπος γέννησης: **Αθήνα**

Διεύθυνση: **Πόντου 24, Δροσιά Αττικής 14572**

Τηλέφωνα: **2108131378, 6972-850954**

Email: **dimitrasali@gmail.com**

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- 1993: Απόφοιτος Βαρβακείου Πειραματικής Σχολής
- Απόφοιτος Ιατρικής Σχολής, Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Εισαγωγή 1994 με Γενικές Πανελλαδικές Εξετάσεις

Αποφοίτηση 7/2000

- Ξένες Γλώσσες Αγγλικά και Γαλλικά
2008: TOEFL

1995: Certificate of Proficiency in English (University of Cambridge)

1999: Diplôme Approfondi de Langue Française

1989: Certificat de Langue Française

ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΟΥΠΗΡΕΣΙΑ

- 3/2010- σήμερα Επιμελήτρια Νευρολογικής Κλινικής Ευρωκλινικής Αθηνών
- 2/2006-11/2009 Ειδικευόμενη νευρολόγος στο ΓΝΑ «Κοργιαλένειο-Μπενάκειο» ΝΕΕΣ
- 2/2005-11/2005 Ιατρός στο διαγνωστικό κέντρο Εγκέφαλο-Euromedica
- 2004-2012 Συνεργάτης του Ιατρείου Διαταραχών Μνήμης του Γενικού Κρατικού Αθηνών
- 20/10/03-19/4/04 Ειδικευόμενη στο 6^ο Ψυχιατρικό Τμήμα Οξέων Περιστατικών του Ψυχιατρικού Νοσοκομείου Αττικής
- 27/2/03-26/8/03 Ειδικευόμενη στην Παθολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Μολάων - Εφημερίες στην Παθολογική και Καρδιολογική Κλινική
- 23/3/01-1/11/02 Υποχρεωτική Υπηρεσία Υπαίθρου, Π.Ι. Καλαποδίου
- 1/12/00-1/03/00 Ειδικευόμενη Τρίμηνης Εκπαίδευσης στο Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Λαμίας

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

- Υποψήφια Διδάκτωρ του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας με θέμα «ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΕΓΧΡΩΜΗΣ ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗΣ ΤΟΥ ΤΑΝΥΣΤΗ ΔΙΑΧΥΣΗΣ ΣΤΗΝ ΗΠΙΑ ΓΝΩΣΙΑΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ»

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 2007 **-Αναγνώριση Βλαβών της Λευκής Ουσίας με τον Τανυστή Διάχυσης σε Ασθενείς με Ήπια Γνωσιακή Διαταραχή**
Δ.Σαλή, Δ.Βεργανελάκης, Π.Τούλας, Σ.Γκότσης, Γ.Παπατριανταφύλλου, Κ.Καραγεωργίου, Θ.Θωμαΐδης, Ε.Καφαλάκη, Γ.Χατζηγεωργίου, Αλ.Παπαδημητρίου

21^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελλήνων Νευρολόγων

- 2006 **-Μετωπιαίες Λειτουργίες και Ήπια Γνωσιακή Διαταραχή**
Λ.Καρτσακλής, Ι.Καψαλάκης, Τ.Βισβίκη, Π.Ζήκος, Μ.Βικελής, Δ.Σαλή, Ν.Τσινιά, Ι.Παπατριανταφύλλου, Κ.Καραγεωργίου

20^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελλήνων Νευρολόγων

- 2005 **-Μετωπο-κροταφική άνοια και διαταραχές των βασικών γαγγλίων: ραδιοισοτοπική μελέτη εγκεφάλου (SPECT) με ioflupane (123I-FP-CIT)**
Ι. Παπατριανταφύλλου, Ν. Σηφάκης, Π. Ζήκος, Μ. Βικελής, Ι. Καψαλάκης, Δ. Σαλή, Λ. Καρτσακλής, Β. Κοντογιάννη, Τ. Βισβίκη, Ν. Καρπαθίου, Ν. Τσινιά, Ε. Πιτσιάβα, Κ.Καραγεωργίου

19^ο Παναλλήνιο Συνέδριο Ελλήνων Νευρολόγων 17-20/3/05

-Εκτίμηση των Μετωπιαίων Λειτουργιών Ατόμων με Υποκειμενικές Διαταραχές Μνήμης με το FAB (FRONTAL ASSESSMENT BATTERY)

Ι. Παπατριανταφύλλου, Ι. Καψαλάκης, Μ. Βικελής, Δ. Σαλή, Λ. Καρτσακλής, Π. Ζήκος, Β. Κοντογιάννη, Τ. Βισβίκη, Ν. Τσινιά, Ε. Πιτσιάβα, Κ.Καραγεωργίου

19^ο Παναλλήνιο Συνέδριο Ελλήνων Νευρολόγων 17-20/3/05

- 2003 **-Κατάθλιψη μετά από Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο:Προσπάθεια Ανίχνευσης Παραγόντων Κινδύνου σε Επαρχιακό Νοσοκομείο**
Δ. Στεργιοπούλου, Δ. Α. Μουτζούρης, Δ. Σαλή, Φ. Ριγκόνι, Γ. Λάππας

Νευρολογικό Τμήμα-Καρδιολογική Κλινική Γ.Ν. Λειβαδιάς

29^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 22/5

**-Εποχιακή Κατανομή της Επίπτωσης
Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων. Εμπειρία 3 ετών σε
Επαρχιακό Νοσοκομείο**

Δ. Α. Μουτζούρης, Δ. Στεργιοπούλου,
Δ. Σαλή, Φ. Ριγκόνι, Γ. Λάππας

Νευρολογικό Τμήμα-Καρδιολογική Κλινική Γ.Ν.Λειβαδιάς

29^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 22/5

ΞΕΝΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 2008 **-Co-existence of blepharospasm and increased serum anti-achetylocholine receptor antibodies**
T.G. Avramidis, D.K.Sali, A.G. Panousopoulou, T.I.Rallis, T.N.Thomaides
12ο EFNS Madrid
- 2007 **-The role of Diffusion Tensor imaging in the detection of white matter lesions in patients with mild cognitive impairment.**
D.Sali, D.Verganelakis, P.Toulas, S.Gotsis, J.Papatriantafyllou, C.Karageorgiou, T.Thomaides, E.Kapsalaki, G.Hadjigeorgiou, A.Papadimitriou
11ο EFNS, Brussels
- **-Frontal behavioral inventory (FBI) in an outpatient memory clinic in Greece**
Z.Santa, C.Mpoulas, N.Tsinia, E.Lykou, P.Orfanou, P.Zikos, D.Sali, T.Visviki, C.Karageorgiou, J.Papatriantafyllou
11ο EFNS, Brussels
- 2005 **-Assessment of frontal lobes function in a memory clinic through a frontal assessment battery(FAB)**
J.Kapsalakis, T.Visviki, P.Zikos, M.Vikelis, L.Kartsaklis, D.Sali, N.Tsinia, N.Karpathiou, E.Pitsiava, V.Kontogianni, J.Papatriantafyllou, C.Karageorgiou
9ο EFNS, Athens

- 2005 **-Demographic, clinical and neuropsychological profile of frontotemporal dementia from an outpatient memory clinic**
M.Vikelis , J.Papatriantafyllou, P.Zikos, J.Kapsalakis, L.Kartsaklis, D.Sali, E.Karageorgiou, V.Kontogianni, N.Tsinia, T.Visviki, N.Karpathiou, E.Pitsiava, C.Karageorgiou
9ο EFNS, Athens
- 2005 **-Primary progressive aphasia: reversed asymmetry of atrophy and distributed language dominance**
J.Papatriantafyllou, P.Toulas, N.Sifakis, S.Gotsis, V.Kontogianni, N.Karpathiou, J.Kapsalakis, D.Sali, P.Zikos, , M.Vikelis, L.Kartsaklis, T.Visviki, N.Tsinia, C.Karageorgiou
9ο EFNS, Athens
- 2005 **-Treatment of Alzheimer disease with intravenous immunoglobine**
J.Papatriantafyllou, J.Kapsalakis, L.Kartsaklis, P.Zikos , M.Vikelis, D.Sali, E.Karageorgiou, V.Kontogianni, N.Tsinia, T.Visviki, N.Karpathiou, K.Sakki, M.Kontou, L.Gorou, C.Karageorgiou
9ο EFNS, Athens

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- 2013 “Diffusion tensor imaging in the detection of white matter lesions in patients with mild cognitive impairment” Sali D et al. Acta Neurol Belg April 2013
- 2005 **«Θρόμβωση άνω οβελιαίου κόλπου και μυελουπερπλαστικό σύνδρομο»**
Βικελής Μ., Ξιφαράς Μ., Σαλή Δ., Μπάστα Α., Κολοβού Α., Τσακίρης Α., Γκέκας Γ.
Εγκέφαλος 2005, 42(2) 87-90

- 2004 **«Η επιληπτική κατάσταση και νεότερα δεδομένα στην θεραπευτική αντιμετώπισή της»**
Μ.Βικελής, Δ.Σαλή, Μ.Ξιφαράς
Κλινικά Χρονικά 2004,27(2)
- 2009 «Παροδική σφαιρική αμνησία: πόσο αθώα είναι;» Νευρολογία 2009, 17(5)

ΟΜΙΛΙΕΣ

- 2011 **«Διαφορική διάγνωση και αντιμετώπιση περιστατικών» 1^ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Άνοιας** με θέμα Νεότερα δεδομένα στα Ανοικτά Σύνδρομα
- 2010 **«Επιληψία στην άνοια» 7^ο Ετήσιο Εκπαιδευτικό σεμινάριο Νευρολογικής κλινικής ΓΝΑ Γ.Γεννηματάς** με θέμα: Συμπτωματικές επιληπτικές κρίσεις και επιληψίες στους ενήλικες
- 2010 **«Άνοια στα παρκινσονικά σύνδρομα» 10^ο Ετήσιο Εκπαιδευτικό σεμινάριο Νευρολογικής κλινικής ΓΝΑ Γ.Γεννηματάς** με θέμα: Τελευταίες εξελίξεις στην πολλαπλή σκλήρυνση και στη μη Alzheimer άνοια

ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ

- 2006 **«Επιληψία»**
Αντιμετώπιση συνήθων παθήσεων στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας- Σύγχρονες απόψεις και συστάσεις, Ελληνική εταιρία Έρευνας και Εκπαίδευσης στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας

ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ-ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

- **9/08-3/09: Παρακολούθηση εκπαιδευτικού προγράμματος Post Graduate Diploma in Clinical Neurology (University College London, Institute of Neurology). Απόκτηση τίτλου PG Dip in Clinical Neurology με τιμητική διάκριση**
- **2008 Υπότροφος της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας**
- Μέλος της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας από τον Νοέμβριο του 2002
- Μέλος της Ελληνικής εταιρείας Άνοιας

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

ΩΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΟΜΕΝΗ

- 1-3/12/11: 1st Summit on Parkinson's disease, Restless Legs Syndrome and Narcolepsy. Marseille, France
- 3-5/12/10: 1^ο Συνέδριο του Ινστιτούτου Πρόληψης, Εκπαίδευσης και Έρευνας Νευρολογικών Νοσημάτων «Ημέρες Νευρολογίας 2010», Λάρισα
- 11-13 Μαρτίου 2011: Επιστημονικό σεμινάριο της ελληνικής Εταιρείας Κεφαλαλγίας με θέμα «Νεότερα δεδομένα και τρόποι προσέγγισης στις δύσκολες μορφές κεφαλαλγίας» (9 μόρια)
- 15-16/10/10: Masterclass in Epilepsy " Tailoring treatment for the individual patient" Barcelona
- 9/08-3/09: Παρακολούθηση εκπαιδευτικού προγράμματος Post Graduate Diploma in Clinical Neurology (University College London, Institute of Neurology).
- 6-8/9/08: Course of educational seminars 2008 of neurology department Athens General Hospital
"G.Gennimatas" in "Dementia syndromes" (10 μόρια)
- 30-31/5/08: 5^ο Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο για τις Επιληψίες, Νευρολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Γ.Γεννηματάς» (9 μόρια)
- 12/4/08: Επιστημονική ημερίδα «Κλινική Νευροαπεικόνιση Νεότερες Απεικονιστικές Μέθοδοι στο ΚΝΣ» EUROMEDICA
- 2/10-4/12/07: 6^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο σε Νευρολογικά Θέματα της Νευρολογικής Κλινικής του Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών
- 9-11/11/07 3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επιληψίας, Αθήνα
- 25-28/8/07: 11^ο EFNS, Βρυξέλλες
- 19-22/4/07 21^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελλήνων Νευρολόγων, Αθήνα (21 μόρια)

- 2-3 /3/07: Σεμινάριο Νευρολογικού Τμήματος ΓΝΑ «Γ.Γεννηματάς» με θέμα «Πολλαπλή Σκλήρυνση και τα Πολλαπλά Προσωπεία της» (9 μόρια)
- 22-25/2/07: 5^ο Πανελλήνιο Διεπιστημονικό Συνέδριο Νόσου Alzheimer και συναφών διαταραχών, Θεσσαλονίκη
- 2-4/6/2006: Σεμινάριο Νευρολογικού Τμήματος ΓΝΑ «Γ.Γεννηματάς» με θέμα «Κινητικές διαταραχές, διαταραχές νόησης, Συμπεριφοράς» (15 μόρια)
- 6-7/5/06 2^ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρίας με θέμα «Διαταραχές κινητικότητας, Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα» (6 μόρια)
- 16-19/3/06: 20^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελλήνων Νευρολόγων, Λάρισα (3 μόρια)
- 10-11/2/2006: 3^ο Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο για τις Επιληψίες Νευρολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α. «Γ.Γεννηματάς» (6 μόρια)
- 12/2005 5ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο σε Νευρολογικά Θέματα της Νευρολογικής Κλινικής του Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών
- 2005: 9^ο EFNS, Αθήνα
- 30/6-3/7 2005: 4^ο Θερινό Εκπαιδευτικό Σεμινάριο ελληνικής εταιρείας κεφαλαλγίας, Ηλεία
- 3-4/6/2005 Σεμινάριο Νευρολογικού Τμήματος ΓΝΑ «Γ.Γεννηματάς» με θέματα «Αντιμετώπιση Οξέος Ισχαιμικού Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου» και «Νεότερα Δεδομένα στην Πολλαπλή Σκλήρυνση»
- 31/3-3/4/2005 : 4^ο Πανελλήνιο Διεπιστημονικό Συνέδριο Νόσου Alzheimer και συναφών διαταραχών, Θεσσαλονίκη
- 17-20/3/2005: 19^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελλήνων Νευρολόγων, Θεσσαλονίκη
- 11-12/2/2005: Σεμινάριο Νευρολογικού Τμήματος ΓΝΑ «Γ.Γεννηματάς» με θέμα «Νόσος Πάρκινσον Σύγχρονες Εξελίξεις στην παθογένεια, την Διάγνωση, την Θεραπεία»
- 25-26/2/2005: Σεμινάριο Νευρολογικού Τμήματος ΓΝΑ «Γ.Γεννηματάς» με θέμα «Δευτεροπαθείς Άνοιες»
- 13-15/10 2004: 3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, Θεσσαλονίκη
- 14/10 2004: Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Υπερήχων, 3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, Θεσσαλονίκη
- 10-11/9 2004: Διημερίδα του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών με θέμα «Τελευταίες Εξελίξεις στην Παθοφυσιολογία και Θεραπεία της νόσου Πάρκινσον»
- 4-5/6/2004: Σεμινάριο Νευρολογικού Τμήματος ΓΝΑ «Γ.Γεννηματάς» με θέμα «Νεότερα Δεδομένα στις Διαταραχές Μνήμης»

- 13/3/2004: Σεμινάριο Νευρολογικού Τμήματος ΓΝΑ «Γ.Γεννηματάς» με θέμα «Φυσική Πορεία και Αντιμετώπιση των μη Αυτοπεριοριζομένων Επιληψιών»
- 6-7/6/2003: Σεμινάριο Νευρολογικού Τμήματος ΓΝΑ «Γ.Γεννηματάς» με θέμα «Οξέα Νευρολογικά Προβλήματα στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών»
- 24-25/1/2003: Σεμινάριο Νευρολογικού Τμήματος ΓΝΑ «Γ.Γεννηματάς» με θέμα «Πρόσφατες Εξελίξεις στην νόσο Πάρκινσον-Τελευταία Δεδομένα στην Απεικόνιση του Νευρικού Συστήματος»
- 23/9-2/12/2003: Τέταρτο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο σε Νευρολογικά Θέματα της Νευρολογικής Κλινικής του Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών
- 17/9/2002-18/2/2003: Άμισθη Βοηθός στο Νευρολογικό Τμήμα του Νοσοκομείου «Η Παμμακάριστος»
- 1-31/12/1999: Κλινική Άσκηση στην Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική του Νοσοκομείου Hôtel Dieu του Παρισιού

"ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΕΓΧΡΩΜΗΣ ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗΣ ΤΟΥ DTI ΣΤΗΝ ΗΠΙΑ ΓΝΩΣΙΑΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ "

ΔΗΜΗΤΡΑ ΣΑΛΗ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2014

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Αλέξανδρος Παπαδημητρίου** *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας-
(Επιβλέπων)*
2. **Χατζηγεωργίου Γεώργιος**, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
3. **Καφαλάκη Ευτυχία**, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Περίληψη

Objectives: Η ήπια γνωσιακή διαταραχή (ΗΓΔ) θεωρείται πρόδρομο στάδιο της άνοιας. Ο αμνησικός τύπος της ΗΓΔ του ενός τομέα (amnesic MCI single domain-aMCI) μεταπίπτει συνήθως σε άνοια τύπου Alzheimer. Ο αμνησικός τύπος ΗΓΔ πολλαπλών τομέων (Amnesic MCI multiple domain-mdMCI) φαίνεται να εξελίσσεται πιο γρήγορα από τον αμνησικό τύπο του ενός τομέα. Προσπαθώντας να αναγνωρίσουμε την ομάδα ασθενών υψηλού κινδύνου μελετήσαμε τις αλλαγές της λευκής ουσίας στους υποτύπους της ΗΓΔ χρησιμοποιώντας τον Τανυστή Διάχυσης (Diffusion Tensor Imaging-DTI). Επίσης, συσχέτισαμε τα ευρήματα του DTI με τα αποτελέσματα του νευροψυχολογικού ελέγχου.

Methods: Σαραντατέσσερις ασθενείς με aMCI, δεκαεννέα με mdMCI και είκοσιπέντε υγιείς συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη. Όλοι οι συμμετέχοντες εκτιμήθηκαν με νευροψυχολογικό έλεγχο. Όλοι εξετάστηκαν με DTI προκειμένου να μετρηθούν η Κλασματική Ανισοτροπία (Fractional Anisotropy-FA) και ο Συντελεστής Διάχυσης (Apparent Diffusion Coefficient ADC). Οι περιοχές που μελετήθηκαν ήταν το μεσολόβιο, το οπίσθιο προσαγωγίο, το πρόσθιο προσαγωγίο και η άνω επιμήκης δεσμίδα. Η διάχυση

και η ανισοτροπία των περιοχών αυτών συσχετίσθηκαν με τις επιδόσεις στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες που ελέγχουν την λεκτική και την ακουστική μνήμη.

Results: Δεν βρέθηκαν διαφορές στις μετρήσεις του DTI ανάμεσα στους δύο υποτύπους της ΗΓΔ. Η διάχυση στην ΗΓΔ ήταν αυξημένη σε σχέση με τους υγιείς στο γόνυ, στο οπίσθιο προσαγωγίο, στο αριστερό πρόσθιο προσαγωγίο και στη δεξιά άνω επιμήκη δεσμίδα. Η ανισοτροπία δεν είχε διαφορές. Η λεκτική μνήμη σχετίσθηκε με την διάχυση στο γόνυ, στο οπίσθιο προσαγωγίο, στη δεξιά άνω επιμήκη δεσμίδα και στο δεξιά πρόσθιο προσαγωγίο καθώς και με την ανισοτροπία στην αριστερή άνω επιμήκη δεσμίδα. Η οπτική μνήμη συσχετίσθηκε με την διάχυση στο γόνυ, στο οπίσθιο προσαγωγίο, στο δεξιό πρόσθιο προσαγωγίο και στην άνω επιμήκη δεσμίδα. Η υψηλότερη συσχέτιση βρέθηκε ανάμεσα στην οπτική μνήμη και στη διάχυση του δεξιού οπίσθιου προσαγωγίου (Spearman $\rho=0.45$ $p<0.001$). No difference in measurements was found between the two MCI subtypes. ADC in MCI cases was increased in comparison with NC in the genu, PC, right SLF and left AC. FA was spared. Verbal memory was related to ADC of the genu, PC, right AC and right SLF and to FA of the left SLF. Visual memory was related to ADC of the genu, PC, right AC and SLF. The strongest correlation found was between the visual memory and the ADC of the right PC

Conclusion: Σύμφωνα με το DTI η διάχυση σε κάποιες περιοχές του εγκεφάλου είναι αυξημένη στην ΗΓΔ. Δεν υπάρχει διαφορά στις μετρήσεις του DTI ανάμεσα στους δύο υποτύπους της ΗΓΔ. Τα ευρήματα του DTI συσχετίζονται με τη νοητική λειτουργία.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	Εισαγωγή
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	Γενικό μέρος
2.1	Ήπια γνωσιακή διαταραχή
2.1.1	Ορισμός-Ιστορική αναδρομή
2.1.2	Κλινικά κριτήρια
2.1.3	Υπότυποι
2.1.4	Νευροψυχολογικός έλεγχος
2.1.5	Διάγνωση
2.1.6	Πρόγνωση
2.1.7	Παθολογοανατομικά ευρήματα
2.1.8	Θεραπεία
2.2	Νευροαπεικόνιση στην Ήπια Γνωσιακή Διαταραχή
2.2.1	Μαγνητική τομογραφία
2.2.2	Τομογραφία ποζιτρονίων
2.2.3	Τομογραφία μονήρους φωτονίου
2.2.4	Ρόλος της απεικόνισης στην πρόγνωση της ήπιας γνωσιακής διαταραχής.
2.3	Νέα Διαγνωστικά κριτήρια
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	Ειδικό μέρος
3.1	Σκοπός της μελέτης
3.2	Υλικό-Μέθοδοι
3.3	Στατιστική ανάλυση
3.4	Αποτελέσματα
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	Συζήτηση
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	Συμπεράσματα
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6	Πίνακες
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7	Παράρτημα
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8	Βιβλιογραφία
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9	Συντομεύσεις

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Φυσιολογικό Γήρας, η Ήπια Γνωσιακή Διαταραχή (ΗΓΔ) και η Άνοια είναι οντότητες (σταθμοί-ορόσημα) που περιγράφουν το φάσμα της νοητικής κατάστασης των ατόμων της τρίτης ηλικίας. Η ΗΓΔ θεωρείται το μεταβατικό στάδιο από το φυσιολογικό γήρας στην άνοια, αντιπροσωπεύοντας την περίοδο όπου υπάρχουν ήπιες νοητικές διαταραχές αλλά δεν πληρούνται τα κριτήρια για τη διάγνωση άνοιας. Τα τελευταία χρόνια, το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας στον τομέα της άνοιας έχει στραφεί στην εύρεση μεθόδων πρόβλεψης και πρώιμης διάγνωσης της. Ο στόχος είναι η αναγνώριση των ασθενών σε κίνδυνο να εμφανίσουν άνοια ώστε να καταστεί δυνατή η έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση.

Με την εφαρμογή της μαγνητικής τομογραφίας (ΜΤ) ο ρόλος της απεικόνισης στη διάγνωση της άνοιας αναβαθμίστηκε σημαντικά. Δυστυχώς όμως, αν και οι κλασικές λήψεις με ΜΤ μπορούν να απεικονίσουν την εγκεφαλική ατροφία ως αιτία της άνοιας, δεν είναι ικανές να απεικονίσουν ικανοποιητικά τα πρώιμα στάδια της άνοιας. Μία από τις νέες τεχνικές απεικόνισης της ΜΤ που φαίνεται πολλά υποσχόμενη στη διάγνωση της άνοιας είναι ο τανυστής διάχυσης (Diffusion Tensor Imaging-DTI). Μέχρι στιγμής, η έρευνα που αφορά την εφαρμογή του DTI στην ΗΓΔ έχει δείξει ότι η τεχνική αυτή μπορεί να αναδείξει αρχόμενες αλλοιώσεις στην λευκή ουσία των ασθενών πριν την εκδήλωση της άνοιας. Βασιζόμενοι σε αυτά τα στοιχεία, πραγματοποιήσαμε τη συγκεκριμένη έρευνα ώστε να ελέγξουμε τις δυνατότητες της μεθόδου αυτής ως διαγνωστικού εργαλείου στην πρώιμη διάγνωση της άνοιας αλλά και στη διερεύνηση του συνδρόμου της ΗΓΔ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

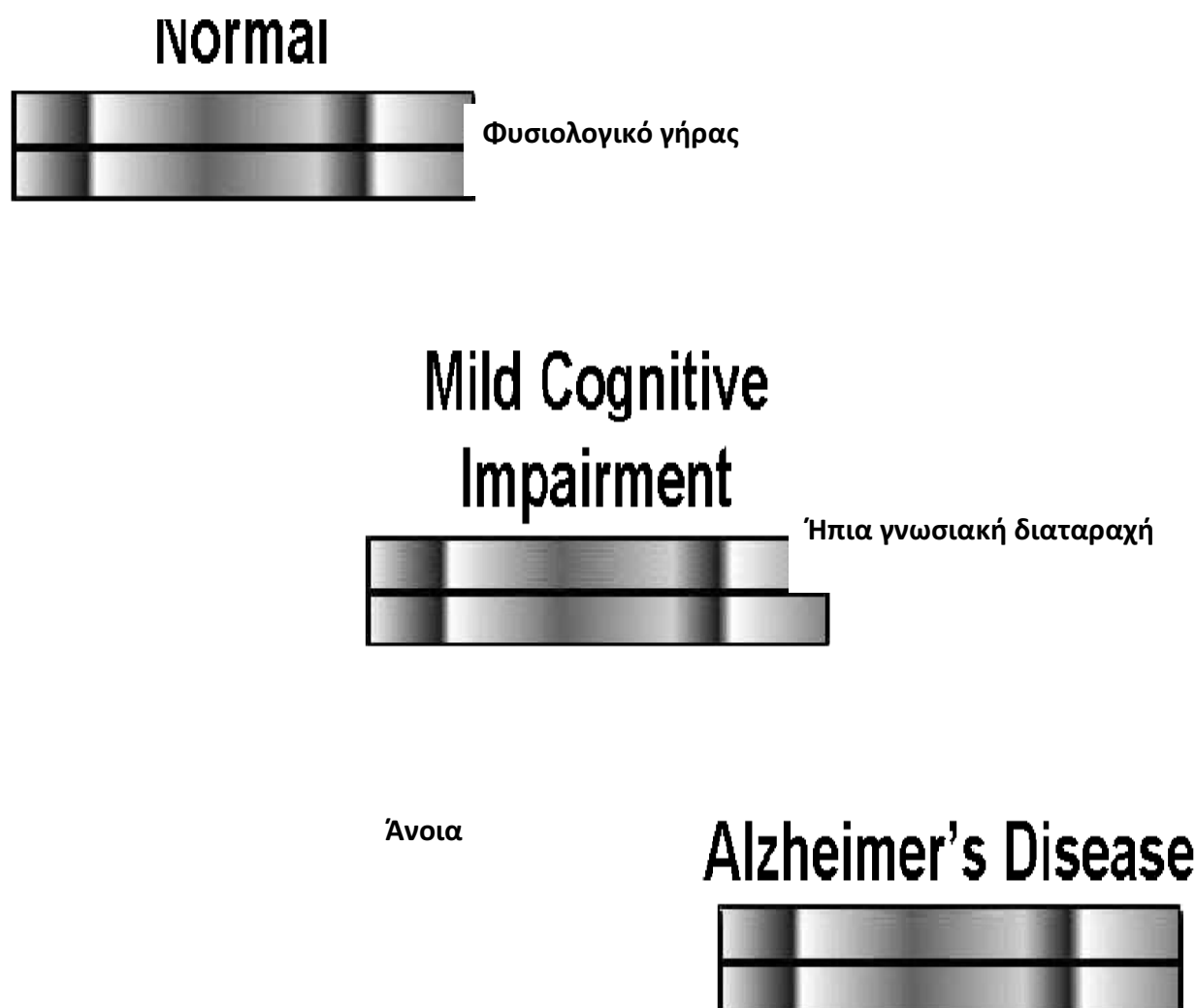
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 ΗΠΙΑ ΓΝΩΣΙΑΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ

2.1.1 Ορισμός ΗΓΔ-Ιστορική αναδρομή της ΗΓΔ

Το Φυσιολογικό Γήρας, η Ήπια Γνωσιακή Διαταραχή (ΗΓΔ) και η Άνοια είναι οντότητες (σταθμοί-ορόσημα) που περιγράφουν το φάσμα της νοητικής κατάστασης των ατόμων της τρίτης ηλικίας. Ο ορισμός των σταδίων αυτών και η μετάβαση από το ένα στάδιο στο άλλο δεν είναι πάντα ευκρινείς. Η ΗΓΔ θεωρείται το μεταβατικό στάδιο από το φυσιολογικό γήρας στην άνοια, αντιπροσωπεύοντας την περίοδο όπου υπάρχουν νοητικές διαταραχές αλλά η λειτουργικότητα διατηρείται φυσιολογική. Στο σχήμα 1 φαίνεται ότι οι ασθενείς που τελικά εμφάνισαν άνοια πέρασαν από ένα ενδιάμεσο στάδιο ήπιας διαταραχής. Στόχος των ερευνών για την θεραπεία της άνοιας είναι η διάγνωση της νοητικής διαταραχής να γίνει σε αυτό το στάδιο, πριν την εκδήλωση συμπτωμάτων άνοιας. Όπως φαίνεται στο σχήμα 1, τα όρια ανάμεσα στα στάδια είναι ασαφή και υπάρχει επικάλυψη. Για τον λόγο αυτό έγινε αναγκαία η θέσπιση κλινικών, πρακτικών και σχετικά απλών κριτηρίων για την περιγραφή της ΗΓΔ. Εντούτοις, τα διαγνωστικά κριτήρια της ΗΓΔ ουσιαστικά είναι αυθαίρετα, δεν εφαρμόζονται πάντα σωστά και η σχέση της ΗΓΔ τόσο με την άνοια όσο και με το φυσιολογικό γήρας δεν είναι πάντα κατανοητή.

Σχήμα 1



Φυσιολογικό γήρας

Η συζήτηση για το μεταβατικό στάδιο ανάμεσα στην άνοια και στη φυσιολογική γήρανση γεννά το ερώτημα «τί είναι φυσιολογικό;». Σε άτομα που δεν έχουν νευρολογική ή άλλη νόσο η νοητική λειτουργία διατηρείται ακέραια τουλάχιστον μέχρι τη δέκατη δεκαετία της ζωής. Συνηθέστερα, όμως, στον πληθυσμό με την πάροδο της ηλικίας συνυπάρχουν παθήσεις όπως η αρτηριακή υπέρταση ή ο σακχαρώδης διαβήτης. Συνεπώς στον ορισμό της γήρανσης θα πρέπει να λάβουμε υπόψη και την παρουσία των παθήσεων αυτών. Στα γηραιότερα άτομα συχνά υπάρχει επιβράδυνση στην επεξεργασία των δεδομένων, δυσκολία στην απόκτηση νέων πληροφοριών, δυσχέρεια μάθησης. Γενικά, απαιτείται περισσότερος χρόνος για την ολοκλήρωσή των γνωσιακών

λειτουργιών . Σε ορισμένες περιπτώσεις, το λεξιλόγιο συρρικνώνεται και η μνήμη, σε μη σημαντικά θέματα, εξασθενεί. Ωστόσο οι σημαντικές πληροφορίες διατηρούνται και η λειτουργικότητα του ατόμου δεν επηρεάζεται. Η μνημονική αυτή εξασθένιση που χαρακτηρίζει τη φυσιολογική γήρανση δεν πρέπει να ταυτίζεται με την άνοια.

Από τη μελέτη πειραματικών μοντέλων υπάρχουν ενδείξεις ότι κάποιες περιοχές του εγκεφάλου είναι ιδιαίτερα ευάλωτες στη γήρανση: Η ατροφία του προμετωπιαίου λοβού και η απώλεια της λευκής ουσίας των μετωπιαίων λοβών είναι αποτέλεσμα της φυσιολογικής γήρανσης (1). Σε αυτές τις βλάβες οφείλεται και η σχετιζόμενη με την ηλικία νοητική έκπτωση στις «μετωπιαίες λειτουργίες» όπως η μνήμη εργασίας, η λεκτική ευφράδεια, η προσοχή και η νοητική ευκαμψία.

Άνοια

Ο όρος dementia (demence) επινοήθηκε το 1797 από τον Γάλλο γιατρό Philippe Pinel για την περιγραφή της εξασθένησης στην μνήμη και στη λογική λόγω της γήρανσης. Η εμφάνιση άνοιας στην μεγάλη ηλικία δεν αποτελούσε ξεχωριστή νοσολογική οντότητα σε αντίθεση με την προγεροντική άνοια που περιγράφηκε από τον Alois Alzheimer. Ο Alois Alzheimer το 1906 έδωσε το όνομά του στη νόσο Alzheimer (NA) μετά από την παρακολούθηση μιας γυναίκας 51 ετών. Ο ίδιος εντόπισε τις χαρακτηριστικές αμυλοειδικές πλάκες και τα νευροινιδιακά τολύπια. Για πολλά χρόνια αργότερα η νόσος Alzheimer θεωρούνταν σπάνια μορφή άνοιας της προγεροντικής ηλικίας. Με την πάροδο του χρόνου, παθολογο-ανατομικές μελέτες έδειξαν την παρουσία των χαρακτηριστικών βλαβών που περιέγραψε ο Alzheimer και σε ανοϊκούς ασθενείς μεγάλης ηλικίας. Σταδιακά, ο όρος άνοια Alzheimer άρχισε να χρησιμοποιείται για τις περιπτώσεις άνοιας με τα χαρακτηριστικά ευρήματα, ανεξάρτητα από την ηλικία εμφάνισης.

Κατά τη διάρκεια του εικοστού αιώνα η άνοια αναγνωρίζεται πλέον ως νόσος κυρίως της τρίτης ηλικίας. Ο πιο αποδεκτός ορισμός της άνοιας είναι αυτός που καταγράφεται το 2000 στην 4^η έκδοση του DSM (Diagnostic and Statistical Manual) (2) (Πίνακας 1)

Πίνακας 1

Κριτήρια Άνοιας κατά DSM-IV, 2000

- A. Εμφάνιση πολλαπλών γνωσιακών ελλειμμάτων όπως περιγράφονται παρακάτω
 1. Διαταραχή μνήμης ΚΑΙ
 2. Ένα από
 - Αφασία
 - Απραξία
 - Αγνωσία
 - Διαταραχή επιτελικών λειτουργιών
- B. Τα γνωσιακά ελλείμματα προκαλούν σημαντική διαταραχή στην κοινωνική ή επαγγελματική ζωή και έκπτωση από προηγούμενο επίπεδο λειτουργικότητας.
- Γ. Τα γνωσιακά ελλείμματα δεν εμφανίζονται κατά τη διάρκεια οξείας συγχυτικής κατάστασης (delirium)

Τα σημεία-κλειδιά που συνιστούν τον ορισμό της άνοιας είναι 1) να υπάρχει νοητική διαταραχή 2) η διαταραχή να είναι επίκτητη 3) να διαρκεί αρκετό διάστημα, συνήθως μήνες 4) να επηρεάζει πολλές νοητικές λειτουργίες και 5) να προκαλεί διαταραχή στην λειτουργικότητα.

Ιστορική αναδρομή της ήπιας γνωσιακής διαταραχής

Από ετών διάφοροι όροι έχουν χρησιμοποιηθεί για να περιγράψουν τα στάδια των νοητικών διαταραχών που μεσολαμβάνουν από το φυσιολογικό γήρας μέχρι την άνοια. Ο πρώτος σχετικά αποδεκτός όρος ήταν αυτός της Γεροντικής Αμνησίας (senescent forgetfulness)(3). Με τον όρο αυτόν ο Kral το 1962 περιέγραψε δύο μορφές απώλειας μνήμης στην τρίτη ηλικία: την καλοήγη γεροντική αμνησία που αφορούσε ήπιες διαταραχές μνήμης και την κακοήγη που αφορούσε σοβαρές διαταραχές με μεγάλη θνητότητα.

Στα μέσα της δεκαετίας του '80 προτάθηκε ο όρος «Διαταραχή μνήμης σχετιζόμενη με την ηλικία» (age-associated memory impairment) για την περιγραφή της διαταραχής μνήμης σε ανθρώπους άνω των 50 χρονών (4). Σκοπός ήταν η αναγνώριση μιας κλινικής ομάδας που θα μπορούσε να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο για την εφαρμογή φαρμάκων πριν την εκδήλωση άνοιας. Η

θέσπιση των κριτηρίων για τη διαταραχή αυτή έγινε μετά από σύγκριση των ασθενών με νέους ενήλικες. Με βάση αυτή την σύγκριση πολύ μεγάλο ποσοστό των ανθρώπων της τρίτης ηλικίας θα μπορούσαν να έχουν αυτή τη διαταραχή και ο όρος θεωρήθηκε αδόκιμος.

Το 1994 η Διεθνής Ψυχογηριατρική Οργάνωση χρησιμοποίησε τον όρο «Γνωσιακή έκπτωση σχετιζόμενη με την ηλικία» (age-associated cognitive decline) για να περιγράψει τις νοητικές διαταραχές των ηλικιωμένων που δεν πληρούσαν τα κριτήρια για άνοια. (5) Η βαθμολογία στα νοητικά τεστ θα έπρεπε να είναι μία σταθερά απόκλιση μικρότερη από την αντίστοιχη των υγιών συνομιλήκων.

«Νοητική βλάβη χωρίς άνοια» (cognitive impairment-no dementia) είναι ο ορισμός που χρησιμοποιήθηκε το 1997 από Καναδούς ερευνητές για να περιγραφεί η γνωσιακή έκπτωση που δεν είναι τόσο σοβαρή ώστε να θεωρηθεί άνοια. Για τον ορισμό αυτόν δεν εφαρμόσθηκαν κριτήρια.

Οι παραπάνω ορισμοί, καθώς και κάποιοι άλλοι, χρησιμοποιήθηκαν από ετών για να κατηγοριοποιήσουν μια ομάδα ασθενών με πρώιμο, πριν την άνοια, στάδιο της νόσου με σκοπό την ένταξή της σε ερευνητικά πρωτόκολλα πρώιμης θεραπείας. Το κίνητρο αυτό οδήγησε το 1999 στην περιγραφή της Ήπιας Γνωσιακής Διαταραχής (ΗΓΔ) (mild cognitive impairment) ως κλινικής οντότητας που έγινε ευρέως αποδεκτή.

2.1.2 Κλινικά κριτήρια της ΗΓΔ

Η αρχική περιγραφή της ΗΓΔ έγινε το 1999 στη Mayo Clinic μετά από την μελέτη ασθενών με διαταραχή μνήμης μεγαλύτερη από αυτή που αναμενόταν για την ηλικία και το επίπεδο εκπαίδευσης, χωρίς όμως συμπτώματα άνοιας. (6) Οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στην μελέτη είχαν μέσο όρο ηλικίας τα 80 έτη. Αρχικά δόθηκε έμφαση στη διαταραχή της μνήμης με το σκεπτικό ότι αυτή αποτελεί την κύρια εκδήλωση της νόσου Alzheimer. Στη συνέχεια, όπως θα δούμε παρακάτω, ο ορισμός επεκτάθηκε.

Για τη διάγνωση της ΗΓΔ θεσπίστηκαν από τη Mayo Clinic τα παρακάτω κριτήρια (Πίνακας 2)

Πίνακας 2

Κλινικά κριτήρια για την Ήπια γνωσιακή διαταραχή, 1999

□

1. Αιτιάσεις για διαταραχή μνήμης
2. Φυσιολογική γενική νοητική κατάσταση
3. Φυσιολογικές καθημερινές δραστηριότητες
4. Παθολογική μνήμη για την ηλικία του ασθενή
5. Απουσία άνοιας

Η συσχέτιση της ΗΓΔ με την ΝΑ αποδείχθηκε μετά από την τετραετή παρακολούθηση των ασθενών της μελέτης. Το ετήσιο ποσοστό μετάπτωσης τους σε ΝΑ ήταν 10-15% ενώ το αντίστοιχο στον υγιή πληθυσμό είναι 1-2%. Έξι χρόνια μετά περίπου το 80% των ασθενών εμφάνισαν ΝΑ. (7)

Δύο χρόνια αργότερα, αντίστοιχα κριτήρια για την ΗΓΔ ενσωματώθηκαν στις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Νευρολογικής Εταιρείας για την πρώιμη διάγνωση της άνοιας. (8) (Πίνακας 3)

Πίνακας 3

Κριτήρια για την Ήπια γνωσιακή διαταραχή, 2001

□

1. Αιτιάσεις για διαταραχή μνήμης, επιβεβαιωμένες από οικείο του ασθενή
2. Φυσιολογική γενική νοητική κατάσταση
3. Φυσιολογικές καθημερινές δραστηριότητες
4. Αντικειμενική διαταραχή μνήμης
5. Απουσία άνοιας

Οι αιτιάσεις για διαταραχή μνήμης είναι απαραίτητες προκειμένου ο ασθενής να επισκεφθεί τον γιατρό. Αν οι αιτιάσεις επιβεβαιώνονται και από ένα οικείο πρόσωπο του ασθενή είναι πιο αξιόπιστες. (9)

Το κριτήριο που αφορά την γενική νοητική κατάσταση χρειάζεται διευκρίνιση. Άτομα με ΗΓΔ συχνά παρουσιάζουν ήπιες διαταραχές και σε άλλους τομείς εκτός της μνήμης, όπως στην ομιλία, στην προσοχή και στην οπτικοχωρική ικανότητα. Επίσης, συχνά υπάρχει δυσκολία στην οργάνωση της σκέψης και στην ταχύτητα της νοητικής επεξεργασίας. Εν μέρει τα προβλήματα αυτά εμφανίζονται και στο φυσιολογικό γήρας και η δυσκολία αξιολόγησής τους προκύπτει από

τη δυσκολία ποσοτικής μέτρησής τους. Επειδή σχετίζονται μάλλον με δυσλειτουργία του προμετωπιαίου λοβού μπορούν να αξιολογηθούν με αντίστοιχα τεστ ελέγχου των περιοχών αυτών. Παρόλο που με τα τεστ αυτά φαίνεται να υπάρχει διαφορά ανάμεσα σε υγιείς και ασθενείς, στην κρίση των περισσότερων κλινικών δεν είναι τόσο ισχυρή ώστε να δικαιολογεί τη διάγνωση της άνοιας. Συνήθως οι διαταραχές αυτές είναι πολύ ήπιες και δεν επηρεάζουν τις καθημερινές δραστηριότητες των ασθενών.

Το τρίτο κριτήριο αφορά το επίπεδο της λειτουργικότητας του ασθενούς. Οι ασθενείς με ΗΓΔ λειτουργούν φυσιολογικά στην κοινότητα. Το έλλειμμα μνήμης ενδεχομένως τους προκαλεί αμηχανία αλλά μπορούν να ανταπεξέλθουν στις καθημερινές απαιτήσεις.

Η αντικειμενική καταγραφή του ελλείμματος μνήμης γίνεται με νευροψυχολογική μελέτη. Στην μελέτη της Mayo Clinic οι επιδόσεις των ασθενών στις δοκιμασίες μνήμης ήταν κατά 1,5 σταθερά απόκλιση χαμηλότερες από τις αντίστοιχες των συνομιλήκων τους με ίδιο επίπεδο μόρφωσης. (6) Οι ασθενείς με ΗΓΔ δεν πληρούν τα κριτήρια για άνοια κατά DSM-IV.

2.1.3 Υπότυποι της ΗΓΔ

Στα χρόνια που ακολούθησαν τον ορισμό της ΗΓΔ έγινε αντιληπτό ότι ενδεχομένως υπάρχουν και άλλες κλινικές μορφές της (10). Τέσσερις υπότυποι της νόσου έχουν αναγνωρισθεί όπως φαίνεται στο σχήμα 2.

Ο πρώτος υπότυπος γνωστός ως αμνησική ΗΓΔ ενός τομέα (amnesic MCI single domain) είναι αυτός που περιγράφηκε από την Mayo clinic (Πίνακες 2,3). Αφορά την τυπική εκδήλωση της ΗΓΔ με τη διαταραχή μνήμης ως κύριο χαρακτηριστικό. Ο δεύτερος τύπος, που ορίστηκε ως αμνησική ΗΓΔ πολλαπλών τομέων (amnesic MCI multiple-domain), χαρακτηρίζεται από ήπια διαταραχή σε περισσότερους του ενός νοητικούς τομείς που δεν πληροί όμως τα κριτήρια για άνοια (11). Ο τρίτος τύπος, αναφέρεται στα άτομα που έχουν διαταραχή σε μία και μοναδική νοητική λειτουργία εκτός της μνήμης, όπως είναι οι επιτελικές λειτουργίες ή ο λόγος (μη αμνησική ΗΓΔ ενός τομέα-non amnesic single domain MCI). Οι υπόλοιπες νοητικές λειτουργίες και οι καθημερινές δραστηριότητες

διατηρούνται σε φυσιολογικά επίπεδα. Ανάλογα, ο τέταρτος τύπος μη αμνησικής ΗΓΔ πολλαπλών τομέων αναφέρεται στη διαταραχή πολλών νοητικών λειτουργιών εκτός της μνήμης (non amnesic multi domain MCI)

Σχήμα 2 (10)

	ΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΑ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΑ	ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ/ΤΡΑΥΜΑ	
<u>Amnesic</u> → <u>Single domain</u>	Νόσος Alzheimer		Κατάθλιψη
<u>Amnesic</u> → <u>Multiple domain</u>	Νόσος Alzheimer	Αγγειακή άνοια	Κατάθλιψη
<u>Non-amnesic</u> → <u>Single Domain</u>	Μετωποκροταφική άνοια		
<u>Non-amnesic</u> → <u>Multiple domain</u>	Άνοια με σωματίια Lewy	Αγγειακή άνοια	Αγγειακή άνοια

2.1.4 Νευροψυχολογικός έλεγχος

Από τις πλέον χρησιμοποιούμενες δοκιμασίες αποτελεί η Mini Mental State Examination (MMSE).

Αποτελείται από 30 ερωτήσεις που ελέγχουν

- 1) Χωρικό και χρονικό προσανατολισμό
- 2) Προσοχή και συγκέντρωση
- 3) Έλεγχος μνήμης των 3 λέξεων
- 4) Έλεγχος του λόγου
- 5) Οπτικοχωρική ικανότητα: αντιγραφή τεμνόμενων πενταγώνων

Γενικά οι τιμές 28-30 αναφέρονται στη φυσιολογική διακύμανση. Τιμές κάτω του 23/24 υποδηλώνουν άνοια. Τιμές μεταξύ 24 και 28 συνήθως αντιστοιχούν στην Ήπια Νοητική Διαταραχή.

1. Προσανατολισμός
 - a. Χρονικός: Ποιο είναι το: έτος; η εποχή; η ημερομηνία; η μέρα; ο μήνας;
 - b. Χωρικός: Που βρισκόμαστε (Όροφο /Επίπεδο/δωμάτιο; Νοσοκομείο/ Κτίριο; Πόλη /Χωριό; Νομός /Επαρχία Κράτος)
2. Προσοχή –Συγκέντρωση
 - a. εγχάραξη τριών λέξεων: λεμόνι κλειδί μπάλα
 - b. 100-7/ ή η λέξη «π έ τ ρ α» ανάποδα
3. Μνήμη
 - a. ανάκληση των τριών λέξεων
4. Λόγος
 - a. κατανόηση γραπτής οδηγίας «Κλείσε τα Μάτια σου»
 - b. κατανόηση εντολής 3 επιπέδων: πάρτε το χαρτί με το δεξί σας χέρι, διπλώστε το στη μέση και αφήστε το στο πάτωμα
 - c. επανάληψη φράσης με 5 λέξεις
 - d. ονομασία 2 αντικειμένων
 - e. καταγραφή πρότασης
5. Οπτικοχωρική ικανότητα
 - a. Αντιγραφή τεμνόμενων πενταγώνων



Υπάρχουν αρκετές δοκιμασίες οι οποίες ελέγχουν ενδελεχέστερα τις νοητικές λειτουργίες. Πολλές από αυτές εμπεριέχουν και το MMSE. Μία από αυτές αποτελεί η Addenbrook's Cognitive Examination (ACE) .

Η ACE αποτελεί μια πλέον εκτεταμένη μορφή του MMSE. Η συγκεκριμένη δοκιμασία εξετάζει πιο αναλυτικά τις ίδιες νοητικές λειτουργίες με την προσθήκη ελέγχου της λεκτικής ευφράδειας (λέξεις από συγκεκριμένο γράμμα και ονόματα ζώων σε 1 λεπτό) . Η κλίμακα χρειάζεται σχετικά μικρό χρόνο για να ολοκληρωθεί (15-25 λεπτά). Η μέγιστη βαθμολογία είναι το 100. Τιμές κάτω του 83 υποδηλώνουν άνοια (82% ευαισθησία).

Σε επίπεδο εξωτερικού ιατρού μπορούν να χρησιμοποιηθούν κι άλλες δοκιμασίες.

Η Clock Drawing Test-CDT είναι μια σύντομη δοκιμασία αποτίμησης των νοητικών λειτουργιών. Ζητείται από τον εξεταζόμενο να σχεδιάσει ένα ρολόι, να βάλει τις ώρες και τους δείκτες ώστε το ρολόι του να δείχνει μια συγκεκριμένη ώρα (πχ 4 παρά είκοσι). Με τον τρόπο αυτό ελέγχεται η οπτική μνήμη, η οπτικοχωρική και κατασκευαστική ικανότητα.

Μία ακόμα δοκιμασία ελέγχου της οπτικής μνήμης είναι η εικόνα Rey (Benson). Ο ασθενής αντιγράφει μια εικόνα την οποία πρέπει να ανακαλέσει μετά από 10 λεπτά και να την αναγνωρίσει μεταξύ τεσσάρων παρόμοιων.

Για τον έλεγχο της επεισοδιακής μνήμης, η οποία διαταράσσεται χαρακτηριστικά στη ΝΑ, είναι πολύ χρήσιμο το 9-word California Verbal Learning Test. Σε αυτό το τεστ ο ασθενής μαθαίνει μια λίστα 9 αντικειμένων που ανήκουν σε 3 κατηγορίες, την οποία πρέπει να ανακαλέσει αμέσως μετά, καθώς και 20 λεπτά μετά την εκμάθηση. Η ανάκληση γίνεται και με βοήθημα υπόδειξης της κατηγορίας. Σε δοκιμασίες μάθησης λίστας λέξεων οι ασθενείς με ΝΑ ανακαλούν πολύ λιγότερες λέξεις από τους φυσιολογικούς ενήλικες ίδιας μόρφωσης και ηλικίας. Η δυσκολία γίνεται περισσότερο έντονη στην καθυστερημένη ανάκληση.

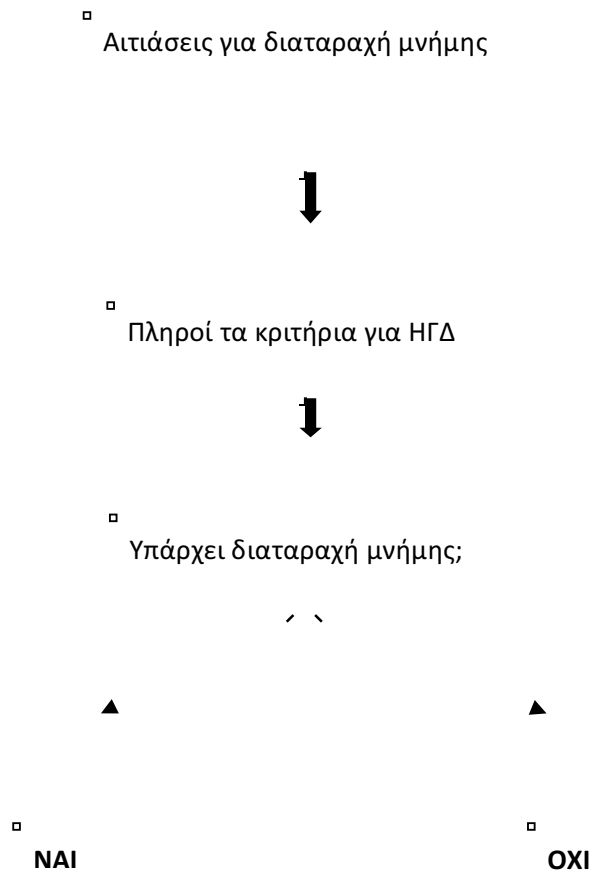
2.1.5 Διάγνωση της ΗΓΔ

Η διάγνωση της ΗΓΔ από τον κλινικό γιατρό ακολουθεί μια σταδιακή προσέγγιση όπως φαίνεται στο σχήμα 3. Αρχικά ο ασθενής ή οι οικείοι του αντιλαμβάνονται κάποιου είδους νοητική έκπτωση στον ασθενή. Ο γιατρός, βασιζόμενος στο ιστορικό που λαμβάνει από τον ασθενή και τους οικείους του καθώς και σε κάποιο νοητικό τεστ,

πρέπει να αποφασίσει αν υπάρχει όντως διαταραχή και να την αξιολογήσει αντικειμενικά. Στη συνέχεια πρέπει να κρίνει αν το επίπεδο λειτουργικότητας του ασθενή είναι φυσιολογικό. Αν καταγράφεται νοητική διαταραχή και ο ασθενής διατηρεί φυσιολογική λειτουργικότητα τότε πληρούνται τα κριτήρια που αναφέρθηκαν και ο ασθενής έχει ΗΓΔ. Το επόμενο βήμα είναι η κατάταξη σε κάποιον από τους υπότυπους της ΗΓΔ. Αν πάσχει μόνο η μνήμη ο ασθενής έχει αμνησική ΗΓΔ ενός τομέα. Αν πάσχουν μαζί με τη μνήμη και άλλες νοητικές λειτουργίες, ο ασθενής έχει αμνησική ΗΓΔ πολλαπλών τομέων. Εναλλακτικά, αν ο ασθενής έχει ΗΓΔ αλλά η μνήμη του δεν είναι εκτός φυσιολογικών ορίων θα πρέπει ο κλινικός να αποφασίσει αν υπάρχει διαταραχή σε μία μόνο λειτουργία εκτός μνήμης (μη αμνησική ΗΓΔ ενός τομέα) ή σε περισσότερες (μη αμνησική ΗΓΔ πολλαπλών τομέων).

Αφού γίνει η κλινική κατάταξη του συνδρόμου θα πρέπει να διευκρινισθεί η αιτιολογία του. Η διευκρίνιση της αιτίας βασίζεται στη λήψη του ιστορικού, στον εργαστηριακό/αιματολογικό έλεγχο και στην νευροαπεικόνιση. Ο γιατρός πρέπει να αποφασίσει αν η πιθανή αιτία της ΗΓΔ είναι εκφυλιστική (σταδιακή έναρξη, προϊούσα πορεία), αγγειακή (αιφνίδια έναρξη, αγγειακοί παράγοντες κινδύνου, ιστορικό ΑΕΕ), ψυχιατρική (ιστορικό κατάθλιψης, δυσθυμία, άγχος) ή σχετίζεται με συνυπάρχουσες νόσους (καρδιακή ανεπάρκεια, Σακχ. Διαβήτης, νεοπλασία). Συνδυάζοντας το κλινικό σύνδρομο με την αιτία ο κλινικός μπορεί με ακρίβεια να προσδιορίσει την έκβαση της ΗΓΔ. Όπως φαίνεται στο σχήμα 2, οι υπότυποι single και multiple amnesic MCI εκφυλιστικής αιτιολογίας πιθανότατα αποτελούν πρόδρομα στάδια της ΝΑ. (Σχήμα 2) Οι μη-αμνησικοί υπότυποι μάλλον καταλήγουν σε άλλες άνοιες όπως η μετωποκροταφική ή η αγγειακή.

Σχήμα 3



<u>Υπάρχει μόνο διαταραχή μνήμης;</u>	<u>Υπάρχει διαταραχή σε πολλές νοητικές λειτουργίες;</u>
NAI: amnestic MCI single domain	NAI: non-amnestic MCI multiple domain
OXI: amnestic MCI multi domain	OXI: non-amnestic MCI single domain

2.1.6 Πρόγνωση της ΗΓΔ

Οι ασθενείς με ΗΓΔ φαίνεται ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν από ΝΑ. Χρησιμοποιώντας τα κριτήρια για την αμνησική ΗΓΔ (Πίνακας 3) οι ερευνητές της Mayo Clinic παρακολούθησαν ασθενείς για τρία με έξι χρόνια. Ο ρυθμός μετάπτωσης σε άνοια ήταν 10%-15% ανά έτος (6). Αυτό το ποσοστό είναι υψηλότερο από το ετήσιο ποσοστό μετάπτωσης σε άνοια των υγιών ηλικιωμένων που είναι 1%-2% ανά έτος.

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν εκπονηθεί προκειμένου να προσδιορισθεί η εξέλιξη της ΗΓΔ. Τα αποτελέσματα ποικίλουν. Το 2002 στη μελέτη του Bennett συμμετείχαν 211 μοναχοί με multiple domain MCI. Μετά από 4,5 χρόνια παρακολούθησης ο ρυθμός μετάπτωσης σε ΝΑ ήταν 3,1 φορές μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο των ατόμων χωρίς νοητική έκπτωση (12). Μια άλλη πληθυσμιακή μελέτη από περιοχές της νοτιοδυτικής Γαλλίας επιβεβαίωσε την υπόθεση ότι η ΗΓΔ είναι πρόδρομη κατάσταση της ΝΑ. *Στην ίδια μελέτη όμως διαπιστώθηκε ότι εντός τριών ετών το 40% του δείγματος επανήλθε σε φυσιολογική νοητική κατάσταση (13).* Τέλος, σε μια μεγάλη γερμανική προοπτική μελέτη του 2006 οι ασθενείς με ΗΓΔ νόσησαν από ΝΑ με ρυθμό 7,2% με 10,2% ανά έτος. Και σε αυτή την μελέτη 5% των ασθενών ανά έτος επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα. Υπήρχε όμως και μια υποομάδα ασθενών που αρχικά βελτιώθηκε και στη συνέχεια επιδεινώθηκε εκ νέου υποδηλώνοντας ασταθή κλινική πορεία στην εξέλιξη της ΗΓΔ προς την άνοια (14).

Γενικά πάντως, αν και υπάρχει μεταβλητότητα των αποτελεσμάτων μεταξύ των μελετών, ο ρυθμός μετάπτωσης της ΗΓΔ σε άνοια είναι κατά μέσο όρο 10%-12% ανά έτος, σαφώς μεγαλύτερος από αντίστοιχο στον υγιή πληθυσμό.

Η μεταβλητότητα στα αποτελέσματα ενδεχομένως οφείλεται στα διαφορετικά κριτήρια και στις διαφορετικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται στην κάθε μελέτη. Όπως φαίνεται στο σχήμα 1, όσο τα κριτήρια για την ΗΓΔ μετακινούνται προς τα δεξιά (προς την ΝΑ) ο ρυθμός μετάπτωσης σε άνοια ενδεχομένως αυξάνεται. Πιθανώς σε αυτούς τους ασθενείς υπάρχει ήδη πολύ ήπια ΝΑ. Αντίθετα, όσο τα κριτήρια μετακινούνται προς τα αριστερά, στο δείγμα ίσως συμπεριλαμβάνονται και υγιείς που παρουσιάζουν διαταραχές μνήμης συμβατές με την ηλικία τους. Στην περίπτωση αυτή μειώνεται η πιθανότητα εξέλιξης σε ΝΑ. Συμπερασματικά,

χρειάζονται πιο σταθερά και κοινώς αποδεκτά κριτήρια για την ΗΓΔ τα οποία θα επιτρέπουν έγκυρη και επαναλήψιμη σύγκριση των ασθενών μεταξύ των πληθυσμιακών μελετών.

Προγνωστικοί δείκτες

Η δυνατότητα πρόβλεψης των ασθενών με ΗΓΔ που έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εξέλιξης σε ΝΑ ή κάποια άλλη άνοια βρίσκεται στο επίκεντρο της έρευνας σχετικά με την ΗΓΔ. Η παρουσία ενός ή δυό αλληλομόρφων του γονιδίου ε4 της Απολιποπρωτεΐνης (ΑpoE4) αποτελεί διαπιστωμένο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΝΑ (15). Παρομοίως, από πληθυσμιακές μελέτες φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου και για την μετάπτωση της ΗΓΔ σε ΝΑ (16). Ασθενείς δηλαδή που πληρούν τα κριτήρια για ΗΓΔ και είναι θετικοί για ΑpoE4 έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν άνοια σε σχέση με αυτούς που είναι αρνητικοί. Δεν συστήνεται όμως η αναζήτηση του αλληλίου στην καθημερινή κλινική πράξη λόγω έλλειψης αρκετών στοιχείων και δυνατότητας θεραπευτικής παρέμβασης στο στάδιο αυτό.

Η κλινική βαρύτητα μπορεί επίσης να χρησιμεύσει για την πρόγνωση: οι ασθενείς με σοβαρή διαταραχή μνήμης πιθανότερο να εμφανίσουν ΝΑ πιο γρήγορα σε σχέση με αυτούς που έχουν ηπιότερη διαταραχή. Επιπλέον, οι ασθενείς με αμνησική ΗΓΔ πολλαπλών τομέων πιθανότατα θα εξελιχθούν πιο γρήγορα από αυτούς με αμνησική ΗΓΔ ενός τομέα. Μία μελέτη του 2006 από την Mayo clinic έδειξε ότι οι ασθενείς με αμνησική ΗΓΔ πολλαπλών τομέων έχουν, επιπλέον, μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης από αυτούς με αμνησική ΗΓΔ ενός τομέα (17).

Οι βιολογικοί δείκτες στο ENY φαίνεται να έχουν υψηλή ακρίβεια στην πρόγνωση της ΗΓΔ. Αυτοί περιλαμβάνουν την ολική Ταυ πρωτεΐνη (Τ-τ), την φωσφορυλιωμένη ταυ πρωτεΐνη (Ρ-τ) και το β 1-42 αμυλοειδές (Αβ-42). Σύμφωνα με τις μελέτες, στην ΗΓΔ βρίσκουμε υψηλές τιμές Τ-τ και Ρ-τ και χαμηλό Αβ-42 στο ENY. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι η μείωση της αναλογίας Αβ-42/Ρ-τ μπορεί επίσης να είναι δείκτης μετάβασης από την ΗΓΔ στην ΝΑ. (18) Οι κλινικές μελέτες, όμως έχουν μικρό χρόνο παρακολούθησης και περιλαμβάνουν μικρό αριθμό ασθενών. Προκειμένου να ξεπερασθεί αυτό το πρόβλημα, εκπονήθηκε μελέτη με 180 ασθενείς που τέθηκαν σε παρακολούθηση για 4-6 χρόνια. Η μελέτη έδειξε ότι

όσοι είχαν αρχικά παθολογικές συγκεντρώσεις T-τ και Αβ-42 είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΝΑ. Η συσχέτιση των αποτελεσμάτων στο ΕΝΥ και της εξέλιξης σε ΝΑ ήταν ανεξάρτητη από τον γονότυπο της ΑΡΟΕ, το φύλο, την ηλικία και τη μόρφωση (19). Οι λόγοι T-τ/Αβ-42 και Ρ-τ/Αβ-42 πρόσφατα αναγνωρίστηκαν ως καλοί βιολογικοί δείκτες που προβλέπουν την εκδήλωση άνοιας και σε υγιείς ηλικιωμένους (20).

Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις ότι στην παθογένεση της ΗΓΔ συμμετέχει το οξειδωτικό στρες. Αυξημένα επίπεδα ισοπροστανίου-ειδικός δείκτης υπεροξειδωσης λιπιδίων-έχουν βρεθεί σε ΕΝΥ, πλάσμα και ούρα ασθενών, εύρημα που χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση (21).

Η χρήση των βιο-δεικτών στην κλινική πράξη θεωρείται ακόμα προαιρετική για τους παρακάτω λόγους: α) τα κλινικά κριτήρια παρέχουν υψηλά ποσοστά διαγνωστικής επιτυχίας, β) δεν υπάρχουν διεθνώς αποδεκτά πρότυπα τιμών για τους βιο-δείκτες και γ) η διαθεσιμότητά τους δεν είναι ευρεία σε επίπεδο κοινότητας.

2.1.7 Νευροπαθολογικά ευρήματα

Το νευροπαθολογικό υπόβαθρο της ΗΓΔ δεν είναι ακόμα σαφές. Οι νεκροτομικές μελέτες είναι λίγες αφού οι ασθενείς με ΗΓΔ σπάνια πεθαίνουν εξαιτίας της νόσου. Στις υπάρχουσες μελέτες φαίνεται να υπάρχει ποικιλία παθολογοανατομικών ευρημάτων με επικρατούσες βλάβες παρόμοιες ποιοτικά με αυτές που παρατηρούνται στη ΝΑ.

Η ΝΑ χαρακτηρίζεται από τις γεροντικές πλάκες και τα νευρονιδιακά τολύπια. Οι πλάκες είναι εξωκυττάριας εναποθέσεις της αμυλοειδικής β πρωτεΐνης (Αβ). Οι πλάκες αυτές έχουν ποικίλα μορφολογικά χαρακτηριστικά. Περιέχουν πολλές πρωτεΐνες και διάφορα είδη Αβ, αλλά κυρίως αυτής με 42 αμινοξέα. Μέσα και γύρω από τις πλάκες διέρχονται δυστροφικοί νευρώνες και συχνά ελικοειδή νημάτια υπερφωσφορυλιωμένης τ πρωτεΐνης. Αυτές είναι οι νευριτικές πλάκες οι οποίες και θεωρείται ότι ευθύνονται για την κυτταρική καταστροφή. Οι ώριμες πλάκες χαρακτηρίζονται από κεντρικό αμυλοειδικό πυρήνα που περιβάλλεται από δακτύλιο αλλοιωμένου νευροπιλήματος. Αν οι πλάκες στερούνται αμυλοειδικού πυρήνα χαρακτηρίζονται ως άωρες. Ήδη στις πρώτες νεκροτομικές μελέτες φάνηκε ότι στην ήπια άνοια υπάρχει αυξημένος αριθμός ανώριμης μορφής πλακών στους κροταφικούς λοβούς (22). Ο αριθμός των

πλακών αυξάνεται ανάλογα με τη βαρύτητα της άνοιας. Κατά καιρούς έχουν προταθεί διάφορα σχήματα κριτηρίων για τη νευροπαθολογική εκτίμηση της νόσου. Σε μια μεγάλη μελέτη της ΗΓΔ που πραγματοποιήθηκε το 2002 (Religious Order Study-RROS) το 44% των ασθενών είχε χαμηλή πιθανότητα ΝΑ τύπου παθολογίας σύμφωνα με τα κριτήρια του National Institute on Aging (NIA)—Reagan Institute ενώ το άλλο 44% είχε ενδιάμεση (23). Στη μελέτη, όμως, δεν εφαρμόστηκαν τα τρέχοντα κριτήρια για την αμνησική ΗΓΔ και συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με πιο εκτεταμένες βλάβες. Σε μια άλλη μελέτη της Mayo Clinic εξετάστηκαν ασθενείς που πέθαναν έχοντας διάγνωση a-MCI (24). Οι περισσότεροι δεν είχαν τυπικά νευροπαθολογικά ευρήματα ΝΑ τύπου αλλά ενδείξεις μετάβασης από το φυσιολογικό γήρας στην ΝΑ. Φαίνεται λοιπόν ότι στο στάδιο της ΗΓΔ εμφανίζεται μερικώς αναπτυγμένη ΝΑ παθολογία που περιλαμβάνει αμυλοειδικές πλάκες. Ωστόσο, το αν η εναπόθεση των Αβ πλακών αποτελεί τον μοναδικό δείκτη διαχωρισμού ανάμεσα σε ΗΓΔ και φυσιολογικό γήρας αμφισβητείται γιατί πλάκες υπάρχουν σε ανάλογη έκταση και σε υγιείς εγκέφαλους (25). Αν και λοιπόν η κατανομή του αμυλοειδούς στην ΗΓΔ φαίνεται ενδιάμεση ανάμεσα στην ΝΑ και στο φυσιολογικό γήρας, δεν αποτελεί τον καθοριστικό παράγοντα εμφάνισης της ΗΓΔ (26).

Πρόσφατες μελέτες υποδηλώνουν την παρουσία πρώιμων τοξικών μορφών του αμυλοειδούς που προηγούνται από την εμφάνιση πλακών: τα Αβ ολιγομερή. Πρόκειται για μικρού μήκους αμυλοειδικά πεπτιδία. Οι μορφές αυτές απαντώνται σε υψηλή συγκέντρωση στους μετωπιαίους λοβούς ασθενών με ΗΓΔ και ήπια άνοια και συσχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου (27).

Σε αντίθεση με το αμυλοειδές, τα νευροινιδιακά τολύπια φαίνεται να αποτελούν πιο σημαντικό παράγοντα στην εμφάνιση της ΗΓΔ. Τα τολύπια αυτά είναι κυτταροπλασματικές εναποθέσεις ζευγαρωμένων ελικοειδών ινιδίων που αποτελούνται από υπερφωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη τ. Στην καλά σχεδιασμένη μελέτη Nun του 2002 βρέθηκε θετική συσχέτιση ανάμεσα στην παρουσία τους και στη νοητική κατάσταση σε όλο το κλινικό φάσμα από το φυσιολογικό γήρας μέχρι τη ΝΑ (28). Έκτοτε διάφορες μελέτες δείχνουν την υψηλή τους συγκέντρωση στην αμυγδαλή, στον ενδορινικό φλοιό και στον κάτω βρεγματικό λοβό (29). Η εμφάνισή τους, ιδίως στις περιοχές του νεοφλοιού, σχετίζεται με προχωρημένη νοητική έκπτωση. Φαίνεται μάλιστα ότι οι περιοχές του νεοφλοιού που πλήττονται νωρίτερα είναι οι μετωπιαίοι λοβοί (30).

Υπάρχουν τέλος μελέτες που έχουν διαπιστώσει μείωση του αριθμού των νευρώνων στην ΗΓΔ η οποία εντοπίζεται ιδίως στις περιοχές του έσω κροταφικού λοβού. Εντός της περιοχής αυτής εδράζει ο ενδορινικός φλοιός, βασικό τμήμα του παραιπποκάμπειου κυκλώματος μνήμης. Στην μελέτη των Morris βρέθηκε ότι ειδικά η ατροφία του ενδορινικού φλοιού αναλογεί στις επιδόσεις στο MMSE (31). Άλλες περιοχές όπου παρατηρείται απώλεια νευρώνων είναι οι μετωπιαίοι λοβοί και το CA1 τμήμα του ιπποκάμπου. Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα είναι η διαπίστωση ότι η νευρωνική απώλεια υπερσχύει του αριθμού των νευρώνων που περιέχουν τολυπία (32). Επομένως υπάρχουν πιθανώς και άλλοι λόγοι που οδηγούν στην απώλεια των νευρώνων εκτός από την παρουσία των τολυπίων.

Ταυτόχρονα με την απώλεια κάποιων νευρώνων στην ΗΓΔ υπάρχει και υπερτροφία κάποιων από τους εναπομείναντες (33). Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε αύξηση του όγκου των πυρήνων σε νευρικά κύτταρα του εγκεφαλικού φλοιού, του ιπποκάμπου και του βασικού πυρήνα του Meynert. Αυτή η αύξηση ίσως αποτελεί έναν αντιρροπιστικό μηχανισμό ενάντια στον κυτταρικό θάνατο.

Η απώλεια των νευρώνων θεωρητικά θα έπρεπε να οδηγεί σε μείωση των συνάψεων. Αντίστροφα όμως, θα μπορούσε να οδηγήσει και σε αύξηση των συνάψεων στα πλαίσια αναπληρωματικού μηχανισμού. Η απώλεια των συνάψεων σχετίζονταν θετικά με τη νοητική έκπτωση στην νόσο Alzheimer (34). Η αντίστοιχη συσχέτιση στην ΗΓΔ δεν είχε διερευνηθεί. Πρόσφατες μελέτες δεικνύουν ο τι και στην ΗΓΔ υπάρχει σημαντικού βαθμού απώλεια συνάψεων στον οδοντωτό πυρήνα και στο CA1 τμήμα του ιπποκάμπου, η οποία αυξάνεται με την επιδείνωση της νοητικής έκπτωσης (35). Μηχανισμοί που έχουν ενοχοποιηθεί για την απώλεια των συνάψεων είναι η τοξική δράση του Αβ αμυλοειδούς καθώς η επιλεκτική μείωση πρωτεϊνών που συμμετέχουν στις συνάψεις.

Στην νόσο Alzheimer έχει διαπιστωθεί ότι οι νευρώνες που είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι στην εκφύλιση είναι οι χολινεργικοί νευρώνες του πυρήνα του Meynert. Το εύρημα της γενικότερης μείωσης της χολινεργικής δραστηριότητας οδήγησε άλλωστε στη χολινεργική υπόθεση και στην παρασκευή των φαρμάκων που δίνονται στη νόσο. Στην ΗΓΔ φαίνεται ότι υπάρχουν επίσης μεταβολές στη λειτουργία του χολινεργικού συστήματος οι οποίες ίσως και να αποτελούν όμως αντιρροπιστικό μηχανισμό. Συγκεκριμένα, υπάρχουν αναφορές σε πρόσφατες μελέτες για αύξηση στην ακετυλτρανσφεράση της

χολίνης (το συνθετικό ένζυμο της ακετυλοχολίνης) στον ιππόκαμπο και στον άνω μετωπιαίο λοβό ανθρώπων με ΗΓΔ (23). Στην πορεία της νόσου όμως τα επίπεδα του ενζύμου επανέρχονται σε αυτά των φυσιολογικών ανθρώπων ή αυτών με ήπια άνοια για να ελαττωθούν σημαντικά στην προχωρημένη ΝΑ.

Επιπλέον παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί για την παθογένεση της ΗΓΔ είναι οι νευροτροφικές διαταραχές και το οξειδωτικό στρες. Είναι γενικά αποδεκτό ότι η επιβίωση των εγκεφαλικών κυττάρων εξαρτάται από τον νευροτροφικό παράγοντα ανάπτυξης (Neurotrophic Substance Nerve Growth Factor-NFG). Στη μελέτη RROS βρέθηκε ότι ο αριθμός των νευρώνων του βασικού πυρήνα που εκφράζουν υποδοχείς απαραίτητους για την λειτουργία του NFG είναι ελαττωμένος κατά 50% τόσο στην ΗΓΔ όσο και στην ήπια ΝΑ. Επιπρόσθετα, στα πρώιμα στάδια της νοητικής έκπτωσης πολλοί χολινεργικοί νευρώνες του βασικού πυρήνα του Meynert εκφράζουν φαινοτυπικά τον NFG αν και δεν έχουν μειωθεί αριθμητικά (36). Στην ίδια μελέτη, δείκτες οξειδωτικού στρες βρέθηκαν σε υψηλή συγκέντρωση στον ιππόκαμπο και στον κροταφικό φλοιό εγκεφάλων με ΗΓΔ.

Τέλος, αν και τα παθολογοανατομικά ευρήματα στην ΗΓΔ ομοιάζουν με την ΝΑ, δεν είναι λίγες οι αναφορές ύπαρξης μεικτού τύπου παθολογίας. Ισχαιμικά έμφρακτα, μικροαγγειακή νόσος και σωμάτια Lewy συνυπάρχουν συχνά με τύπου ΝΑ παθολογία στην ΗΓΔ, αυξάνοντας ενδεχομένως το βαθμό της νοητικής έκπτωσης. Η μεικτού τύπου παθολογία φαίνεται να είναι συχνότερη στην αμνησικού τύπου ΗΓΔ σε σχέση με την μη αμνησικού τύπου (37).

Συνοψίζοντας, το νευροπαθολογικό υπόβαθρο της ΗΓΔ είναι περίπλοκο και περιλαμβάνει πολλές παθολογικές οντότητες, ενδεχομένως τόσες όσες και οι υπότυποι του συνδρόμου. Σε κάθε περίπτωση ο εγκέφαλος δυσλειτουργεί χρόνια πριν την εμφάνιση της νοητικής έκπτωσης και σε κάποιες περιπτώσεις πυροδοτούνται κυτταρικοί και βιοχημικοί μηχανισμοί επιδιόρθωσης στην προσπάθεια επιβράδυνσης της νόσου. Η κατανόηση των μηχανισμών αυτών ίσως αποκαλύψει νέους τρόπους θεραπείας της νόσου.

2.1.8 Θεραπεία της ΗΓΔ

Καθώς η έρευνα στην άνοια επικεντρώνεται στην πρόληψη, έχουν εκπονηθεί αρκετές κλινικές δοκιμές σχετικά με την ΗΓΔ. Προς το παρόν δεν υπάρχει καμία εγκεκριμένη θεραπεία. Αν και θα περίμενε κανείς μία θεραπεία που να καλύπτει όλα τα είδη του συνδρόμου, φαίνεται ότι πιο εφικτή είναι η θεραπεία της αμνησικής μορφής που καταλήγει σε ΝΑ. Περισσότεροι από 5000 ασθενείς έχουν μελετηθεί παγκοσμίως σε δοκιμές φαρμάκων. Οι περισσότερες από αυτές έχουν σχεδιαστεί με στόχο την εύρεση μιας φαρμακευτικής αγωγής που να επιδρά στον ρυθμό μετάβασης σε ΝΑ.

Η πιο ελπιδοφόρα μελέτη εκπονήθηκε το 2005 από τα ερευνητικά κέντρα για την ΝΑ στις ΗΠΑ και Καναδά (70). Συνολικά 769 ασθενείς με a-MCI τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις άξονες και έλαβαν δονεπεζίλη, βιταμίνη Ε και placebo. Οι ασθενείς τέθηκαν σε τριετή παρακολούθηση. Ο πρωτεύων τελικός στόχος ήταν η κλινική διάγνωση της ΝΑ και οι δευτερεύοντες περιελάμβαναν διάφορες νοητικές μετρήσεις, αξιολόγηση της ποιότητας ζωής και φαρμακοοικονομικές κλίμακες. Οι ασθενείς κατέληξαν σε ΝΑ με ρυθμό 16% ανά έτος. Στη διάρκεια των τριών ετών, δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στην πιθανότητα εξέλιξης σε ΝΑ μεταξύ των τριών θεραπευτικών ομάδων. Παρόλα αυτά, στις εξαμηνιαίες αναλύσεις φάνηκε ότι η ομάδα της δονεπεζιλής είχε μειωμένο κίνδυνο στους πρώτους 12 μήνες της μελέτης. Το θεραπευτικό αυτό αποτέλεσμα ήταν πιο εμφανές στους φορείς του ApoE4 αλληλίου και διατηρήθηκε και στους 36 μήνες της μελέτης.

Άλλες δύο μελέτες που έγιναν με την ριβαστιγμίνη (71) και την γκαλανταμίνη (72) δεν απέδειξαν σημαντική διαφορά στην μετάπτωση σε ΝΑ σε σχέση με το placebo.

Μία άλλη κλινική μελέτη που αξίζει να αναφερθεί είναι αυτή του αναστολέα COX 2, της ροφεκοξιμπής (73). Σε αυτή την τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, placebo controlled μελέτη συμπεριλήφθηκαν 1457 ασθενείς με αμνησική ΗΓΔ, οι οποίοι εξετάστηκαν για 2 χρόνια. Αν και παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στον ρυθμό μετάπτωσης σε ΝΑ στην ομάδα της ροφεκοξιμπής, δεν υπήρχε αντίστοιχη βελτίωση στις νοητικές μετρήσεις. Τελικά οι ερευνητές θεώρησαν ότι το στατιστικό αυτό εύρημα δεν είχε κλινική σημασία.

Λόγω της ανυπαρξίας φαρμακευτικής παρέμβασης στην ΗΓΔ, το ενδιαφέρον έχει στραφεί στις μη φαρμακευτικές μεθόδους αντιμετώπισης. Υπάρχουν μελέτες που υποδηλώνουν ότι η συχνή συμμετοχή σε δραστηριότητες που διεγείρουν τη νόηση προστατεύουν από την νοητική έκπτωση και την ΝΑ (74). Οι δραστηριότητες αυτές μπορεί να είναι το διάβασμα ενός βιβλίου, το σκάκι και τα σταυρόλεξα, η ακρόαση ραδιοφώνου. Ήδη από την παιδική ηλικία, οι πολλές δραστηριότητες αυτού του τύπου σχετίζονται με υψηλότερο νοητικό επίπεδο στην Τρίτη ηλικία. Βάσει αυτών των στοιχείων, φαίνεται ότι οι ασκήσεις νοητικής ενδυνάμωσης σε ασθενείς με ΗΓΔ μπορεί να επιβραδύνουν την μετάπτωση σε ΝΑ.

Υπάρχουν επίσης ενδείξεις για τον προστατευτικό ρόλο της διατροφής στις γνωσιακές λειτουργίες. Για παράδειγμα, έχει βρεθεί ότι η χαμηλή κατανάλωση λιπιδίων, κορεσμένων λιπαρών οξέων και χοληστερίνης σχετίζεται με μικρότερη νοητική έκπτωση (75). Επιπλέον, επιδημιολογικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι η μέτριου βαθμού άσκηση, όπως περπάτημα τρεις φορές την εβδομάδα, σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση άνοιας (76).

Τέλος, οι κλινικοί γιατροί πρέπει να ρυθμίσουν τους καρδιαγγειακούς παράγοντες που συνδέονται με την άνοια, όπως είναι η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερλιπιδαιμία.

2.2 ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΣΤΗΝ ΗΓΔ

2.2.1 Μαγνητική τομογραφία

Πολύ μεγάλος αριθμός εργασιών στον τομέα της ΗΓΔ βασίζεται στις τεχνικές της απεικόνισης με μαγνητική τομογραφία. Χρησιμοποιούνται κυρίως πέντε τεχνικές της μαγνητικής: η ογκομετρική που προσδιορίζει τον όγκο συγκεκριμένων περιοχών, η λειτουργική που καταγράφει τη δραστηριότητα περιοχών κατά την επιτέλεση έργου, οι τεχνικές διάχυσης που εκτιμούν τις αλλαγές της μικρο-αρχιτεκτονικής μέσω της μέτρησης της διάχυσης του νερού, οι τεχνικές αιμάτωσης που μελετούν την αιμάτωση του εγκεφάλου και η φασματοσκοπία που μετράει τη συγκέντρωση ορισμένων μεταβολιτών.

Ογκομετρία-Δομική απεικόνιση

Με βάση τα παθολογοανατομικά ευρήματα, οι πιο πολλές απεικονιστικές μελέτες επικεντρώνονται στην μέτρηση του όγκου του ενδορινικού φλοιού και του ιπποκάμπου. Ήδη στις πρώτες εργασίες που δημοσιεύθηκαν, φάνηκε ότι στην ΗΓΔ υπάρχει μείωση του όγκου των περιοχών αυτών σε σχέση με τους υγιείς (38). Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνεται και σε επόμενες μελέτες της ΗΓΔ που δείχνουν ατροφία σε ενδορινικό φλοιό, ιππόκαμπο, ιπποκάμπεια έλικα και την αμυγδαλή, σε βαθμό ενδιάμεσο του φυσιολογικού γήρατος και της ΝΑ (39).

Παρόλο που η νόσος φαίνεται να ξεκινάει από τον ενδορινικό φλοιό, υπάρχουν τεχνικές δυσκολίες στην απεικόνισή του με την ΜΤ. Αντίθετα, οι μετρήσεις του ιπποκάμπου είναι πιο αξιόπιστες γιατί η περιοχή έχει σαφή ανατομικά όρια. Η δυσκολία αυτή ξεπεράστηκε με την εφαρμογή της voxel-based morphometry. Η τεχνική αυτή είναι αυτοματοποιημένη και επιτρέπει τη συνολική ανάλυση του όγκου του εγκεφάλου. Μελετώντας τον συνολικό όγκο της φαιάς ουσίας του εγκεφάλου στο φυσιολογικό γήρας, στην ΗΓΔ και στην ΝΑ δεν προκύπτουν αξιοσημείωτες διαφορές. Επικεντρώνοντας, όμως, στον κροταφικό λοβό φαίνεται να υπάρχει μείωση του όγκου του στην ΗΓΔ σε σχέση με το φυσιολογικό γήρας. Με την τεχνική αυτή έχουν γίνει επιπλέον και προοπτικές μελέτες της απώλειας της φαιάς ουσίας στην ΗΓΔ, απεικονίζοντας ασθενείς πολλές φορές σε διάστημα 2-3 ετών (40,41). Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η απώλεια της φαιάς ουσίας αρχίζει από την αμυγδαλή, την πρόσθια επιφάνεια του ιπποκάμπου και τον ενδορινικό φλοιό, εξαπλώνεται σε όλο τον ιππόκαμπο και τον κροταφικό λοβό και τελικά φτάνει στον βρεγματικό και μετωπιαίο λοβό όταν ο ασθενής έχει μεταπέσει στην άνοια.

Ανάλογα αποτελέσματα έχουν διαπιστωθεί και σε μελέτες που αφορούν τον όγκο της λευκής ουσίας. Μέσω της ογκομετρικής ΜΤ έχει γίνει προσπάθεια διαχωρισμού των υποτύπων της ΗΓΔ. Στη μελέτη του Whitwell το 2007 βρέθηκε ότι οι ασθενείς με a-MCI είχαν μεγαλύτερη ατροφία σε σχέση με τους υγιείς στον μέσο και κάτω κροταφικό λοβό (40). Ειδικότερα στους ασθενείς με md- a-MCI βρέθηκε ατροφία και στον οπίσθιο κροταφικό πόλο, στον συνειρμικό βρεγματικό λοβό, στο οπίσθιο προσαγωγίο, στη νήσο και στον μέσο μετωπιαίο λοβό. Σε μία άλλη μελέτη της ίδιας χρονιάς, οι ασθενείς με sd-a-MCI είχαν ατροφία στον μέσο κροταφικό λοβό αριστερά, ενώ

αυτοί με md- a-MCI είχαν επιπλέον ατροφία στο σφηνοειδές λόβιο, στη νήσο και στον συνειρμικό κροταφικό λοβό (42). Επομένως, τα στοιχεία για τον διαχωρισμό απεικονιστικά του md- a-MCI από το sd- a-MCI είναι ενθαρρυντικά . Σε συνδυασμό και με τα νευροπαθολογικά ευρήματα, φαίνεται ότι όταν η εκδήλωση της ΗΓΔ είναι εστιακή και αφορά μόνο τη μνήμη εμπλέκονται οι έσω κροταφικές δομές, ενώ σε πιο διάσπαρτες βλάβες έχουν μεγαλύτερη συμμετοχή οι συνειρμικές περιοχές.

Λειτουργική MT

Αυτή η τεχνική βασίζεται στις μεταβολές της οξυγόνωσης του αίματος που παρατηρούνται σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια εγκεφαλικής δραστηριότητας. Αρχικά, η τοπική αύξηση της συναπτικής δραστηριότητας προκαλεί αύξηση της αιματικής ροής σε ποσοστό 25-40 %. Στην ίδια περιοχή αυξάνεται και η κατανάλωση οξυγόνου κατά 5 %, σε μικρότερο δηλαδή βαθμό από τον βαθμό αύξησης της αιμάτωσης. Η δυσαναλογία της αύξησης της τοπικής αιμάτωσης και της αύξησης της κατανάλωσης του οξυγόνου προκαλεί περίσσεια οξυγόνου στην περιοχή, με αποτέλεσμα ο λόγος οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης προς δεοξυαιμοσφαιρίνη να αυξάνεται. Η δεοξυαιμοσφαιρίνη, σε αντίθεση με την οξυαιμοσφαιρίνη, έχει μαγνητική επιδεκτικότητα και η μείωσή της προκαλεί αύξηση της έντασης του σήματος στην μαγνητική τομογραφία. Ο τρόπος αυτός απεικόνισης ονομάζεται με το αγγλικό ακρωνύμιο BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent). Μέσω της αλλαγής αυτής του σήματος λαμβάνονται εικόνες που αναδεικνύουν τις περιοχές στις οποίες υπάρχει ενεργοποίηση του εγκεφάλου από ερέθισμα. Έτσι λαμβάνονται οι χάρτες ενεργοποίησης όπου οι παραπάνω περιοχές επιπροβάλλονται στις ανατομικές εικόνες του εξεταζομένου και έχουμε τον συνδυασμό ανατομικής και λειτουργικής πληροφορίας.

Μέσω της μεθόδου αυτής, μπορεί να μελετηθεί σε πραγματικό χρόνο η εγκεφαλική λειτουργία σε άτομα με διαταραχή μνήμης. Οι ασθενείς πραγματοποιούν ασκήσεις μνήμης και, ταυτόχρονα, μέσω αλλαγής του σήματος καταγράφεται ποιες περιοχές δραστηριοποιούνται εκείνη τη στιγμή και σε ποιο βαθμό.

Όπως και στην ογκομετρική MT έτσι και στην λειτουργική, η πιο μελετημένη περιοχή σε ασθενείς με άνοια είναι ο μέσος κροταφικός

λοβός. Οι περισσότερες εργασίες δείχνουν σημαντική μείωση της δραστηριότητας στον έσω κροταφικό λοβό στους ασθενείς με ΝΑ συγκριτικά με τους υγιείς. Στην περίπτωση της ΗΓΔ τα αποτελέσματα δεν είναι τόσο ομοιογενή. Ενώ σε κάποιες εργασίες βρίσκεται αύξηση στην δραστηριότητα του έσω κροταφικού λοβού (43), σε άλλες υπάρχει μείωση (44).

Η ποικιλία των αποτελεσμάτων με τη χρήση της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (fMRI) έχει πολλές ερμηνείες: υπάρχει διαφορά στις δοκιμασίες μνήμης που χρησιμοποιούνται, στις μεθόδους ανάλυσης, στο στάδιο της νόσου και στα χαρακτηριστικά των εξεταζομένων μεταξύ των διαφόρων μελετών.

Με την fMRI υπάρχουν λίγες προοπτικές μελέτες με μικρό αριθμό δειγμάτων. Στη μελέτη του Dickerson το 2004, οι ασθενείς με ΗΓΔ που μετέπεσαν σε ΝΑ σε 2,5 χρόνια, είχαν υψηλότερη δραστηριότητα του δεξιού ιπποκάμπου κατά την καταγραφή εικόνων (45). Η ίδια ομάδα ερευνητών, σε άλλη μελέτη, διαπίστωσε ότι κατά τη διάρκεια παρακολούθησης ασθενών για έξι χρόνια η αυξημένη δραστηριότητα στον ιππόκαμπο είναι δείκτης μεγαλύτερης και ταχύτερης έκπτωσης (101). Η αύξηση αυτή ενδεχομένως αποτελεί αντιρροπιστικό μηχανισμό ενάντια στις αρχικές βλάβες που δημιουργούνται στην ΗΓΔ. Μάλιστα η λειτουργική έκπτωση φαίνεται να προηγείται της ατροφίας. Μετά όμως από την φάση της αντιρρόπησης ακολουθεί προοδευτική μείωση και τελικά υπολειτουργία όταν ο ασθενής εμφανίσει άνοια.

Υπάρχουν και άλλες περιοχές που δυσλειτουργούν στην ΗΓΔ εκτός από τον κροταφικό λοβό. Για παράδειγμα έχει καταγραφεί μείωση της δραστηριότητας στο οπίσθιο προσαγωγίο κατά την ανάκληση και αναγνώριση σχεδίων σε ασθενείς με a-MCI (46). Επίσης, κατά την ανάκληση πρόσφατων αυτοβιογραφικών αναμνήσεων στην a-MCI φαίνεται να δυσλειτουργεί και η περιοχή του σπληνίου.

Τεχνικές αιμάτωσης-Perfusion

Η τεχνική αυτή βασίζεται στη μέτρηση της ροής και του όγκου αίματος μέσω της οποίας δίνονται πληροφορίες για την μικροαγγείωση των ιστών. Πιο πρόσφατη μέθοδος είναι η arterial-spin labeling MT(ASL) η οποία χρησιμοποιεί το νερό του αίματος ως δείκτη ροής. Η τεχνική αυτή έχει το πλεονέκτημα ότι μπορεί να

χρησιμοποιηθεί για την επαναληπτική χαρτογράφηση της ροής σε σύντομα χρονικά διαστήματα, επιτρέποντας έτσι δυναμική απεικόνισή . Επίσης, είναι μια μη επεμβατική μέθοδος.

Η έρευνα σε αυτόν τον τομέα έδειξε μια σημαντική μείωση της αιμάτωσης σε ασθενείς που έχουν ΝΑ, συγκριτικά με τους υγιείς, στον συνειρμικό βρεγματικό φλοιό και στο οπίσθιο προσαγωγίο αμφοτερόπλευρα (47). Στην περίπτωση ασθενών με ηπιότερα προβλήματα μνήμης, η περιοχή που φαίνεται να πάσχει είναι ο κάτω βρεγματικός λοβός. Οι ασθενείς με ΗΓΔ διαφοροποιούνται από αυτούς με ΝΑ από την καλύτερη αιμάτωση που παρουσιάζουν στο οπίσθιο προσαγωγίο και στους κάτω βρεγματικούς λοβούς.

Σε πολλές εργασίες έχει γίνει προσπάθεια να διαχωριστούν με την βοήθεια αυτής της μεθόδου οι ασθενείς με ΗΓΔ που παραμένουν σταθεροί από αυτούς που μεταπίπτουν σε άνοια. Στους τελευταίους φαίνεται να υπάρχει υποαιμάτωση στο πρόσθιο και οπίσθιο προσαγωγίο άμφω, στον έσω κροταφικό λοβό και στον ιππόκαμπο. Τα χαρακτηριστικά της αιμάτωσης στην ΗΓΔ μελετήθηκαν πρόσφατα σε μία μελέτη όπου καταγράφηκε η αιματική ροή κατά τη διάρκεια εγγραφής μνημονικού υλικού (48). Τα αποτελέσματα δείχνουν μια σημαντική αύξηση στη ροή, της τάξης του 23%, στη δεξιά παραιπποκάμπεια περιοχή των υγιών ατόμων όχι όμως και των ασθενών με ΗΓΔ. Η εξήγηση που δόθηκε ήταν ότι οι υγιείς ηλικιωμένοι διατηρούν την ικανότητα να μεταβάλλουν την αιματική ροή, αντιρροπιστικά, όταν πραγματοποιούν κάποια εργασία μνήμης, σε αντίθεση με τους ασθενείς με ΗΓΔ που δεν έχουν πια αυτή την ικανότητα.

Μαγνητική φασματοσκοπία

Με την μαγνητική φασματοσκοπία γίνεται ποσοτική μέτρηση διαφόρων μεταβολιτών που βρίσκονται στους εγκεφαλικούς ιστούς και εμπλέκονται σε παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Τα αποτελέσματα στην μαγνητική φασματοσκοπία εκφράζονται ή σαν διαταραχές στη συγκέντρωση ή σαν λόγοι μεταξύ των συγκεντρώσεων των μεταβολιτών. Συνήθως ως μεταβολίτης αναφοράς λαμβάνεται η κρεατίνη (Cr), της οποίας η συγκέντρωση θεωρείται σταθερή.

Οι μετρήσεις έχουν πλέον επικεντρωθεί στους εξής μεταβολίτες: α) Το Ν-ακετυλ-ασπαρτικό (NAA), το οποίο βρίσκεται στους υγιείς ιστούς και χρησιμοποιείται ως δείκτης ακεραιότητας του νευρικού κυττάρου. β) η κρεατίνη (Cr), της οποίας η συγκέντρωση αντικατοπτρίζει τον ενεργειακό μεταβολισμό του κυττάρου γ) η μυοϊνοσιτόλη (MI), που σχετίζεται με την πυκνότητα και την ωσμωτική ρύθμιση της νευρογλοίας.

Ήδη από το τέλος της δεκαετίας του '90, διαπιστώθηκε μείωση του NAA στους ιπποκάμπους ασθενών με ΑΤΑ και ΗΓΔ συγκριτικά με τους υγιείς. Ταυτόχρονα, στις ίδιες περιοχές διαπιστώθηκε αύξηση της μυοϊνοσιτόλης (53). Στην μελέτη του Catani το 2001 φάνηκε ότι οι ασθενείς με ΗΓΔ είχαν υψηλότερες τιμές στο κλάσμα μυοϊνοσιτόλης-κρεατίνης από τους υγιείς(54). Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνεται και από μία πιο πρόσφατη μελέτη στην οποία, εκτός από την παραπάνω αύξηση στην ΗΓΔ, διαπιστώθηκε και μείωση της σχέσης NAA/κρεατίνης στους ιπποκάμπους και στην λευκή ουσία βρεγματοκροταφικά (55). Αυτά τα ευρήματα συμφωνούν με τις παθοφυσιολογικές μεταβολές που συμβαίνουν κατά την πορεία της ΗΓΔ: η μείωση του NAA αντιπροσωπεύει την απώλεια των νευρώνων και η αύξηση της κρεατίνης αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα στα πλαίσια ενδεχομένως φλεγμονώδους διαδικασίας.

Τανυστής διάχυσης-Diffusion Tensor Imaging (DTI)

Το DTI είναι μια μη επεμβατική τεχνική της μαγνητικής τομογραφίας η οποία κωδικοποιεί την διάχυση του νερού στο εγκεφαλικό παρέγχυμα και έμμεσα απεικονίζει την κατεύθυνση της διάχυσης και, με ειδική επεξεργασία, την κατεύθυνση των νευρώνων.

Με το DTI προκύπτουν δύο κυρίως ποσοτικά μεγέθη που μας ενημερώνουν για την κυτταρική αρχιτεκτονική: η κλασματική ανισοτροπία (Fractional anisotropy-FA) και η μέση διάχυση (Mean Diffusivity). Η πρώτη μετρά την ανισότροπη κατεύθυνση της διάχυσης του νερού και η δεύτερη την ελεύθερη διάχυση του νερού.

Διάχυση (Diffusion) είναι η τυχαία κίνηση των μορίων που οφείλεται στην θερμική τους ενέργεια (Κίνηση Brown). Σε ένα ομοιογενές υγρό η διάχυση των μορίων νερού είναι ελεύθερη και ισότιμη προς όλες τις κατευθύνσεις (ισότροπη). Στους βιολογικούς ιστούς η

παρουσία κυτταρικών μεμβρανών, μακρομορίων και ενδοκυττάρων δομών περιορίζει την κίνηση αυτή. Σε ιστούς με υψηλό επίπεδο οργάνωσης αλλά ασύμμετρη αρχιτεκτονική, η διάχυση μπορεί να περιοριστεί προς μία συγκεκριμένη κατεύθυνση περισσότερο από άλλες (ανισότροπη). Εντός της εγκεφαλικής λευκής ουσίας τα μόρια νερού διαχέονται πιο εύκολα κατά μήκος των νευραξόνων παρά κάθετα σε αυτούς, καθιστώντας την λευκή ουσία ιδιαίτερα ανισότροπο βιολογικό περιβάλλον. Παράγοντες, επομένως, που επιδρούν στις αξονικές μεμβράνες, στο περίβλημα της μυελίνης, στον αριθμό των νευρώνων, στην πυκνότητα των κυττάρων και, γενικά στην αρχιτεκτονική της λευκής ουσίας μεταβάλλουν την ανισοτροπία της.

Επομένως, η κλασματική ανισοτροπία είναι δείκτης ακεραιότητας της κυτταρικής αρχιτεκτονικής: σε αμιγώς ισότροπο περιβάλλον είναι μηδενική ενώ σε αυξημένη ανισοτροπία τείνει προς τη μονάδα. Η χαμηλή ανισοτροπία καταλήγει σε αύξηση της ελεύθερης κίνησης του νερού και, συνεπώς, σε αυξημένη διάχυση.

Η επεξεργασία των δεδομένων της απεικόνισης του τανυστή της διάχυσης μπορεί να επιτευχθεί με πλήθος λογισμικών-προγραμμάτων που έχουν δημιουργηθεί ειδικά για αυτό το σκοπό. Επιτρέπουν στο χρήστη τον υπολογισμό των τανυστών της διάχυσης, τον υπολογισμό των χρωματικών χαρτών, τη δεσμιδογραφία, την ανάλυση περιοχών ενδιαφέροντος (ROI) καθώς και την τρισδιάστατη απεικόνιση αυτών. Τα λογισμικά προγράμματα επιτρέπουν και το σχεδιασμό των χαρτών κλασματικής ανισοτροπίας, καθώς και μέσης διάχυσης. Η διεθνής βιβλιογραφία παραθέτει τρεις διαφορετικές τεχνικές επεξεργασίας των DTI δεδομένων: επιλογή περιοχών ενδιαφέροντος (ROI), voxel-based morphometry, καθώς και tract-based spatial statistics (TBSS). Οι μέθοδοι αυτοί είναι παρόμοιοι με αυτούς που χρησιμοποιούνται στις ποσοτικές αναλύσεις μελετών τύπου MRI.

Η παράγραφος που ακολουθεί περιγράφει τις διαφορές αυτές τεχνικές και συγκρίνει τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματά τους.

Η προσέγγιση με τις περιοχές ενδιαφέροντος (ROI) ορίζει καταρχήν μια περιοχή ενδιαφέροντος στον εγκέφαλο όπου και θα γίνουν οι ζητούμενες μετρήσεις. Αυτό μπορεί να πραγματοποιηθεί με πολλά προγράμματα. Η μέθοδος αυτή θεωρείται το καλύτερο εργαλείο για ποσοτικές μετρήσεις από τομογραφίες εγκεφάλου, όπου παράγονται

αποτελέσματα με ακρίβεια και επαναληψιμότητα. Μειονέκτημα της μεθόδου, θεωρείται η μη-αυτοματοποίηση της μεθόδου, ο μεγάλος χρόνος επεξεργασίας δεδομένων, η διαφοροποίηση αποτελεσμάτων συναρτήσει του πάχους τομής των MRI εικόνων, καθώς και η δυσκολία για μη-έμπειρο χρήστη ως προς την αναγνώριση δομών σε δισδιάστατους χάρτες κλασματικής ανισοτροπίας.

Η voxel-based ανάλυση είναι αυτοματοποιημένη μέθοδος ανάλυσης όλου του ανθρώπινου εγκεφάλου κάνοντας χρήση Στατιστικών χαρτών Παραμετρίας . Η μέθοδος καταρχήν κανονικοποιεί το MRI σήμα σε όλες τις τομογραφίες του εγκεφάλου. Στη συνέχεια, προσαρμόζει σε τρισδιάστατη βάση χωρικά τους εγκεφάλους εξεταζομένων με άτλαντα εγκεφάλου και τέλος συγκρίνει το MRI σήμα στατιστικά ανά voxel μεταξύ του ίδιου ασθενή ή μεταξύ ασθενών. Η μέθοδος αυτή αποδεικνύεται αντικειμενική. Παρολ'αυτά, το ερώτημα παραμένει αν η περιοχή εγκεφάλου προς μελέτη που έχει επιλεγεί, είναι ταυτόσημη για όλους τους ασθενείς, ιδίως σε ασθενείς με ατροφία εγκεφάλου όπου σε αυτές τις περιπτώσεις εφαρμόζεται η διαδικασία εξομάλυνσης των pixels της εικόνας προκειμένου να διορθωθούν τυχόν ανισότητες της κανονικοποίησης.

Τέλος, η TTBS είναι μια επίσης αυτοματοποιημένη μέθοδος που εμπεριέχεται στο λογισμικό εργαλείο FSL.

Εφαρμόζει στατιστική ανάλυση ανά voxel σε δεδομένα πολύχρωμων χαρτών κλασματικής ανισοτροπίας. Αυτό πραγματοποιείται με την προβολή όλων των δεδομένων της κλασματικής ανισοτροπίας του ασθενούς σε έναν μέση τιμής έγχρωμο χάρτη κλασματικής ανισοτροπίας. Το ίδιο γίνεται για όλους τους ασθενείς της ομάδας προς μελέτη, όπου και στρεβλώνονται όλες οι MRI εικόνες προκειμένου να διερευνηθεί κάποιος ελάχιστος στόχος παραμόρφωσης (minimal-deformation target - MDT) του εγκεφάλου πριν εφαρμοστεί η στατιστική ανάλυση ανά voxel μεταξύ ασθενών. Το μειονέκτημα αυτής της μεθόδου, είναι η εφαρμογή μη-γραμμικών αρχών ανάλυσης σε μεγάλη ομάδα ασθενών, λόγω του μεγάλου χρόνου επεξεργασίας και αναγνώρισης MDT. Επιπλέον, προς συζήτηση βρίσκεται και η ακρίβεια της τιμής της κλασματικής ανισοτροπίας δεματίων νευρώνων όπως αυτή υπολογίζεται από τους χάρτες κλασματικής ανισοτροπίας.

Εφαρμογή του DTI στην ΝΑ και ΗΓΔ

Στο φυσιολογικό γήρας υπάρχει αύξηση της διάχυσης στον εγκέφαλο λόγω της προοδευτικής απώλειας νευρώνων και της αραίωσης της εγκεφαλικής ουσίας. Με το ίδιο σκεπτικό αναμένονται παρόμοια ευρήματα και στην ΑΤΑ η οποία βλάπτει τόσο την φαιά όσο και τη λευκή ουσία. Στον τομέα αυτό έχουν γίνει πολλές εργασίες μέτρησης της διάχυσης την τελευταία δεκαετία οι οποίες, όμως, δίνουν συχνά αντιφατικά αποτελέσματα. Έτσι, κάποιες μελέτες που συγκρίνουν τη διάχυση ασθενών με ΝΑ και υγιών δεν έχουν αναδείξει σημαντικές διαφορές ούτε καν στην περιοχή των ιπποκάμπων όπως θα αναμενόταν (56).

Αντίθετα, άλλες μελέτες αναφέρουν σημαντική αύξηση της διάχυσης στον ιππόκαμπο ασθενών με ΝΑ σε σχέση με υγιείς. Συγκεκριμένα, στη μελέτη του Kantarci το 2001-που είναι και η πρώτη μελέτη διάχυσης στην ΗΓΔ- βρέθηκε υψηλότερη διάχυση στους ιπποκάμπους των ασθενών με ΗΓΔ σε σχέση με τους υγιείς. (57) Η μελέτη αυτή άνοιξε το δρόμο για την εφαρμογή του DTI στις διαταραχές μνήμης ως πιο ευαίσθητου εργαλείου σε σχέση με τις τεχνικές διάχυσης.

Οι μελέτες με DTI στην ΗΓΔ είναι κυρίως συγκριτικές, ανάμεσα σε υγιείς και ασθενείς, και έχουν δείξει σταθερά μεταβολές στην αρχιτεκτονική της λευκής ουσίας. Συγκεκριμένα, η ανισοτροπία φαίνεται να είναι σημαντικά μικρότερη στην ΗΓΔ στον ιππόκαμπο, στην άνω επιμήκη δεσμίδα, στο σπληνίο, στο οπίσθιο προσαγωγίο, στους μετωπιαίους λοβούς, στο γόνυ και στην κροταφική λευκή ουσία. Αντίστοιχα, η διάχυση είναι μεγαλύτερη στους βρεγματικούς λοβούς, στον ιππόκαμπο, στον κροταφικό λοβό, στο σπληνίο, στο οπίσθιο προσαγωγίο και στο γόνυ. Γενικά υπάρχει μεγαλύτερη συμμετοχή των οπίσθιων περιοχών. Ειδικά το οπίσθιο προσαγωγίο έχει μελετηθεί εκτενώς λόγω της συσχέτισής του με το χολινεργικό σύστημα και τις συνδέσεις του με τους ιπποκάμπους. Στους ασθενείς με ΗΓΔ, συγκριτικά με τους υγιείς, φαίνεται ότι υπάρχει ελάττωση της ανισοτροπίας στο οπίσθιο προσαγωγίο, κυρίως αριστερά αν και γενικά δεν έχει διαπιστωθεί πλαγίωση στις βλάβες της λευκής ουσίας (58). Αυτή η διαταραχή στην αρχιτεκτονική του οπίσθιου προσαγωγίου φαίνεται να σχετίζεται με τις επιδόσεις στην καθυστερημένη ανάκληση λέξεων, δοκιμασία που εξετάζει την επεισοδιακή μνήμη.

Η έσω κάψα γενικά δεν φαίνεται να επηρεάζεται. Παρόλ'αυτά στο ημιωοειδές κέντρο που αποτελείται από ίνες που συνδέουν την έσω κάψα με το μεσολόβιο, βρέθηκε αυξημένη διάχυση στους ασθενείς με ΗΓΔ.

Η ΗΓΔ μπορεί να οφείλεται και σε βλάβη της υποφλοιώδους φαιάς ουσίας από αγγειοπάθεια ή εκφύλιση. Στις υποφλοιώδεις δομές της φαιάς ουσίας, όπως ο θάλαμος και ο φακοειδής πυρήνας, καταλήγουν αμύελες προσαγωγές ίνες από τον πυρήνα του Meynert, ο οποίος αποτελείται από ίνες πλούσιες σε ακετυλοχολίνη και ακετυλτρανσφεράση. Σε μία μελέτη η ανισοτροπία του δεξιού θαλάμου βρέθηκε μειωμένη σε ασθενείς με αμνησική ΗΓΔ (59). Με βάση αυτό το εύρημα μπορεί να υποθεθεί είτε ότι υπάρχει συμμετοχή της αγγειοπάθειας στην παθολογία της ΗΓΔ και της ΑΤΑ ή ότι η εκφύλιση των χολινεργικών κυκλωμάτων οδηγεί σε δευτεροπαθή εκφύλιση των περιοχών στις οποίες καταλήγουν αυτά τα κυκλώματα.

Μέσω του DTI επιβεβαιώνεται βλάβη και του ιπποκάμπου στην ΗΓΔ, ο οποίος χαρακτηριστικά προσβάλλεται στην ΝΑ σύμφωνα με τις μορφολογικές μεθόδους MT. Σε κάποιες μελέτες αναφέρεται σημαντική αύξηση της διάχυσης στους ιπποκάμπους αμφοτερόπλευρα ενώ σε άλλες μελέτες των ιπποκάμπων δεν διαπιστώθηκαν μεταβολές με το DTI. Ίσως οι αλλαγές της ανισοτροπίας του ιπποκάμπου στην ΗΓΔ να μην είναι ανιχνεύσιμες με το DTI επειδή η ατροφία στον ιππόκαμπο παρουσιάζεται σε διαφορετικά σημεία στην πορεία της νόσου (60). Ενδεχομένως είναι πιο εμφανής στα τελικά στάδια της νόσου.

Γενικά, πάντως, σύμφωνα με μία μετα-ανάλυση του 2010, υπάρχει ετερογένεια στις μετρήσεις της ανισοτροπίας που προκύπτουν από τις μελέτες (61). Αντίθετα με τη διάχυση που βρίσκεται σχεδόν πάντα αυξημένη στην ΗΓΔ, τα αποτελέσματα της ανισοτροπίας ποικίλλουν. Αυτή η διαφορά οφείλεται ενδεχομένως στα διαφορετικά χαρακτηριστικά των ασθενών (MMSE, ηλικία, φύλο) και σε τεχνικές παραμέτρους (b value, μέγεθος voxel, αριθμός διευθύνσεων).

2.2.2 Τομογραφία Ποζιτρονίων- (Positron Emission Tomography-PET)

Με το PET εξετάζουμε την εγκεφαλική δραστηριότητα μέσω της μέτρησης του ρυθμού μεταβολισμού της γλυκόζης (Cerebral

Metabolism Rate of glucose consumption-CMRglu). Οι αλλαγές του μεταβολισμού γίνονται εμφανείς με τη χρήση ραδιοσημασμένων ουσιών όπως η φλουορο-δεσοξυ-γλυκόζη (FDG). Έχει εξακριβωθεί ότι όταν ασθενής αρχίζει να παρουσιάζει συμπτώματα NA υπάρχει ήδη σοβαρή μείωση στην κατανάλωση της γλυκόζης σε ορισμένες περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού .

Εντούτοις, στην ΗΓΔ τα αποτελέσματα του PET είναι αντιφατικά. Κάποιες μελέτες βρήκαν μείωση του μεταβολισμού της γλυκόζης στον φλοιό, ενώ άλλες αναφέρουν ότι οι μετρήσεις με PET δεν είναι αξιόπιστες εκτός της περιοχής του ιπποκάμπου, ιδίως αν υπάρχει μικρή μεταβολή. Γενικά, πάντως, οι μελέτες με PET βρήκαν σημαντική μείωση της γλυκόζης στην ΗΓΔ στο μεταιχμιακό σύστημα στο οποίο περιλαμβάνονται ο θάλαμος, οι ιππόκαμποι και το οπίσθιο προσαγωγίο (49). Η εντόπιση αυτή είναι αντίστοιχη της ατροφίας που παρατηρείται με την ογκομετρική ΜΤ, υπονοώντας ότι υπάρχει στενή συσχέτιση ανάμεσα στην μείωση της εγκεφαλικής λειτουργίας και στην ατροφία. Σύμφωνα με μία προοπτική μελέτη με PET ασθενών με ΗΓΔ βρέθηκε ότι οι ασθενείς που εξελίχθηκαν σε NA είχαν αρχικά χαμηλότερο μεταβολισμό στο οπίσθιο προσαγωγίο και στο precuneus σε σχέση με αυτούς που δεν εξελίχθηκαν (50).

Σε γενικές γραμμές, τα ευρήματα του PET, επιβεβαιώνοντας τα ευρήματα μείωσης του όγκου που φαίνονται με την ΜΤ, αποδεικνύουν ότι οι πρώτες ενδείξεις νοητικής έκπτωσης ξεκινούν από τον μέσο κροταφικό λοβό και στη συνέχεια επεκτείνονται στον φλοιό.

2.2.3 Τομογραφία Μονήρους φωτονίου-Single Photon Emission Tomography (SPECT)

Η απεικόνιση της εγκεφαλικής αιματικής ροής με το SPECT είναι από τις πρώτες μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν για να διακρίνουν τους ασθενείς με ΑΤΑ από τους υγιείς. Στις μέρες μας υπάρχει μεγάλος όγκος βιβλιογραφίας που αναφέρεται στην εφαρμογή της εξέτασης σε ασθενείς με διαταραχή μνήμης.

Η πλέον διαδεδομένη ανιχνευτική ουσία είναι το $^{99}\text{TcHMPAO}$. Η κατανομή αυτού του ραδιοφαρμάκου είναι δείκτης κατανομής της αιμάτωσης. Σε ασθενείς με ΗΓΔ έχει παρατηρηθεί μείωση της αιμάτωσης στο οπίσθιο προσαγωγίο και στο σφηνοειδές λόβιο (51).

Προοπτικές μελέτες με SPECT στην ΗΓΔ, υποδεικνύουν υψηλό ρυθμό έκπτωσης της αιματικής ροής στον ιππόκαμπο και στην παραιπποκάμπεια έλικα (51,52). Σε μία από αυτές, οι ασθενείς με ΗΓΔ που εξελίχθηκαν σε ΑΤΑ παρουσίασαν σημαντική μείωση της ροής στους βρεγματικούς λοβούς αμφοτερόπλευρα κατά τη διάρκεια των 29 μηνών της μελέτης, καθώς και στους έσω κροταφικούς λοβούς, σε σχέση με τους ασθενείς που έμειναν σταθεροί (52). Ενδιαφέρον έχει ότι οι ασθενείς που παρέμειναν σταθεροί είχαν αυξημένη ροή στον μετωπιαίο λοβό, στη νήσο και στις υποφλοιώδεις περιοχές συγκριτικά με τους υγιείς. Πιθανώς, η αύξηση αυτή λειτουργεί αντιρροπιστικά στην δυσλειτουργία του υπόλοιπου εγκεφάλου.

2.2.4 Ρόλος της νευροαπεικόνισης στην πρόγνωση της ΗΓΔ

Η απεικόνιση μπορεί να δώσει αρκετά αξιόπιστες πληροφορίες για την πρόγνωση της ΗΓΔ. Ο πιο σημαντικός προγνωστικός δείκτης μετάβασης από το φυσιολογικό γήρας στην ΗΓΔ είναι η ατροφία του μέσου κροταφικού λοβού με 91% ειδικότητα και 85% ευαισθησία (62). Αντίστοιχα, η ατροφία του ιπποκάμπου και του ενδορινικού φλοιού είναι οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι ακτινολογικοί δείκτες της μετάπτωσης από ΗΓΔ σε άνοια. Συγκεκριμένα, ο όγκος του ιπποκάμπου προβλέπει την μετάπτωση σε ΑΤΑ με 70-80% ακρίβεια (63). Επίσης, ασθενείς με ΗΓΔ που μετέπεσαν σε ΑΤΑ μετά από δύο χρόνια παρακολούθησης είχαν μεγαλύτερη ατροφία στον αριστερό ενδορινικό φλοιό, σε αμφοτέρους τους άνω κροταφικούς λοβούς και στον δεξιό κάτω μετωπιαίο λοβό, σε σχέση με αυτούς που παρέμειναν σταθεροί (64). Σε μια άλλη προοπτική μελέτη παρακολούθησης 139 ασθενών με ΗΓΔ για 5 χρόνια, βρέθηκε ότι ο μικρός όγκος ιπποκάμπου και ενδορινικού φλοιού είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες εξέλιξης σε ΑΤΑ (65).

Η χρήση του DTI παρέχει επιπλέον πληροφορίες για την πρόγνωση της ΗΓΔ. Μεγάλη διάχυση στον ιππόκαμπο στα αρχικά στάδια της ΗΓΔ συσχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εξέλιξης σε άνοια και μπορεί να αναγνωρίσει τους ασθενείς σε κίνδυνο στον ίδιο βαθμό, ή και καλύτερα, από την ογκομετρία του ιπποκάμπου (63).

Στις νεότερες απεικονιστικές μεθόδους που συμβάλλουν στην πρόγνωση της ΗΓΔ ανήκουν το PET και η μαγνητική φασματοσκοπία. Ευρήματα μειωμένης μεταβολικής δραστηριότητας στο PET στους

κροταφοβρεγματικούς λοβούς ή στο οπίσθιο προσαγωγίο έχουν συσχετισθεί με μεγαλύτερο κίνδυνο μετάβασης σε άνοια (66). Επίσης, σε μελέτη παρακολούθησης 77 υγιών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επαναλαμβανόμενα PET για επτά χρόνια, ο αρχικός ρυθμός κατανάλωσης γλυκόζης προέβλεψε την μετάβαση στην ΗΓΔ με 71% ακρίβεια (67).

Αναφορικά με την φασματοσκοπία, οι ασθενείς με αμνησική ΗΓΔ που μεταπίπτουν σε ΝΑ εντός ενός έτους έχουν σημαντική διαφορά του δείκτη NAA/Cr στο αριστερό ημισφαίριο, σε σχέση με αυτούς που παραμένουν σταθεροί όπως και με τους υγιείς (68).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η ανίχνευση in vivo του αμυλοειδούς μέσω του PET. Η πλέον χρησιμοποιούμενη ανιχνευτική ουσία είναι η ένωση Β του Pittsburgh (PiB). Οι ασθενείς με ΗΓΔ μπορεί να έχουν φορτίο αμυλοειδούς παρόμοιο με αυτό των ασθενών με ΝΑ, υπονοώντας ότι η εναπόθεση αμυλοειδούς ξεκινάει πολύ πρώιμα. Επιπλέον, οι ασθενείς που καταλήγουν σε άνοια έχουν αυξημένη πρόσληψη στο οπίσθιο προσαγωγίο (69). Υπάρχουν, όμως, και ασθενείς με ΗΓΔ στους οποίους δεν ανιχνεύεται αμυλοειδές. Η απεικόνιση του αμυλοειδούς μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο για την πρόγνωση των ασθενών υψηλού κινδύνου.

2.3 ΝΕΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΗΓΔ

Λαμβάνοντας υπόψη την κλινική κατάταξη, τους βιολογικούς δείκτες και τα αποτελέσματα της απεικόνισης γίνεται προσπάθεια περαιτέρω «συγκεκριμενοποίησης» των κριτηρίων της ΗΓΔ που προηγείται της ΝΑ.

Το 2011, αφότου η μελέτη μας είχε ολοκληρωθεί, προτάθηκαν από το National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup νέα διαγνωστικά κριτήρια για τη διάγνωση της ΗΓΔ που οφείλεται σε ΝΑ (77). Σκοπός των κριτηρίων αυτών είναι η αναγνώριση των συμπτωματικών ασθενών με ΗΓΔ που έχουν παθοφυσιολογία συμβατή με ΝΑ.

Δύο γενικές αρχές υπογραμμίζουν τις συστάσεις: 1) Τα κύρια κλινικά κριτήρια 2) Τα κριτήρια τα οποία συμβάλλουν στην επιβεβαίωση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού της νόσου και

συμπεριλαμβάνουν την χρήση βιοδεικτών. Τα δεύτερα εφαρμόζονται στην έρευνα, σε κλινικές μελέτες και προαιρετικά στην κλινική πράξη εφόσον είναι διαθέσιμα ή κρίνονται απαραίτητα από τον κλινικό.

Κλινικά Διαγνωστικά προτεινόμενα κριτήρια Ήπιας Νοητικής διαταραχής που οφείλεται σε ΝΑ

1. Αιτιάσεις Νοητικής έκπτωσης (ασθενούς, φροντιστή) ή και διαπίστωση του κλινικού.
2. Απόδειξη Έκπτωσης με κάποια νευροψυχολογική δοκιμασία σε μία ή περισσότερες νοητικές λειτουργίες που περιλαμβάνουν μνήμη (πτώση 1 με 1,5 σταθερή απόκλιση για το επίπεδο μόρφωσης, την ηλικία και το φύλο).
3. Διατήρηση λειτουργικότητας
4. Απουσία Άνοιας
5. Αποκλεισμός αγγειακής εγκεφαλικής νόσου (ΑΕΝ), κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων, συστηματικών αιτίων (π.χ. Β12,...).
6. Όπου είναι δυνατόν να γίνεται αναφορά στο κληρονομικό ιστορικό ή σε επιβαρυντικούς γενετικούς παράγοντες.

Προτεινόμενα κριτήρια επιβεβαίωσης του παθοφυσιολογικού μηχανισμού

- A. Εξετάσεις που ανιχνεύουν το β-αμυλοειδές
 - PiB-PET: καθήλωση του PiB στον εγκέφαλο
 - Η ελάττωση στο ENY του β-αμυλοειδούς
- B. Εξετάσεις που ανιχνεύουν νευρωνική εκφύλιση και ατροφία
 - Αύξηση στο ENY της t ή και phospho-t πρωτεΐνης
 - Ατροφία του μέσου κροταφικού λοβού ή των ιππόκαμπων (ογκομετρικές μέθοδοι ή και οπτικές αναλογικές)
 - Ο ρυθμός της φλοιϊκής ατροφίας του εγκεφάλου
 - Ελάττωση αιμάτωσης ή του μεταβολισμού γλυκόζης στο SPECT ή στο FDG-PET των κροταφο-βρεγματικών περιοχών.

Σε κάποιον ασθενή που πληροί τα κύρια κλινικά κριτήρια για ΗΓΔ οφειλόμενη σε ΝΑ, η συνεκτίμηση των βιοδεικτών μπορεί να ενισχύσει ή να αποδυναμώσει το επίπεδο βεβαιότητας της διάγνωσης ως εξής:

A. ΗΓΔ οφειλόμενη σε NA- ενδιάμεση

Αν πληρούνται τα κύρια κριτήρια και υπάρχει και ένας βιοδείκτης είτε εναπόθεσης Αβ αμυλοειδούς είτε νευρωνικής εκφύλισης η βεβαιότητα της διάγνωσης είναι ενδιάμεση (intermediate).

B. ΗΓΔ οφειλόμενη σε NA- πολύ πιθανή

Αν πληρούνται τα κύρια κριτήρια και υπάρχουν και δύο βιοδείκτες (ένας εναπόθεσης Αβ αμυλοειδούς και ένας νευρωνικής εκφύλισης) η βεβαιότητα της διάγνωσης είναι πολύ υψηλή (high likelihood).

Γ. ΗΓΔ μη οφειλόμενη σε NA

Αν πληρούνται τα κύρια κριτήρια αλλά δεν υπάρχουν θετικοί βιοδείκτες οι ασθενείς έχουν τη μικρότερη πιθανότητα να έχουν ΗΓΔ λόγω NA. Στην περίπτωση αυτή πρέπει να αναζητηθούν άλλα αίτια της ΗΓΔ, εκτός της NA.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1 Σκοπός της μελέτης

Οι περισσότερες μελέτες με DTI υποδηλώνουν ότι υπάρχει δυνατότητα ανίχνευσης των βλαβών της λευκής ουσίας στην ΗΓΔ πριν την εμφάνιση σημαντικής ατροφίας και την εκδήλωση άνοιας. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με ΗΓΔ έχουν χαμηλότερες τιμές ανισοτροπίας και υψηλότερες τιμές διάχυσης σε σχέση με τους υγιείς στον έσω κροταφικό λοβό, στο οπίσθιο προσαγωγίο και στις κροταφοβρεγματικές περιοχές (61).

Μέχρι τώρα, οι πιο πολλές εργασίες εφαρμογής του DTI στην ΗΓΔ έχουν εστιάσει στο sd a-MCI και στο non a-sd MCI. (79, 80). Το non a-sd MCI, όμως, έχει λιγότερες πιθανότητες να εξελιχθεί σε NA και περισσότερες σε άλλες μορφές άνοιας που είναι σπανιότερες. Επίσης, ειδικά οι ασθενείς με τον md τύπο του a-MCI θα μεταβούν σε NA πιο γρήγορα από αυτούς που έχουν τον sd a-MCI υπότυπο, γεγονός που τονίζει την ανάγκη μεγαλύτερης διερεύνησης του πρώτου υποτύπου (10). Επιπλέον, στις περισσότερες μελέτες γίνεται ποσοτική μέτρηση ανισοτροπίας/διάχυσης χωρίς να υπάρχει ποιοτική ερμηνεία των αποτελεσμάτων και συσχέτισή τους με τις γνωσιακές λειτουργίες.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι 1) να διερευνηθούν με το DTI οι δομικές μεταβολές σε περιοχές ενδιαφέροντος στους ασθενείς με md a-MCI και sd a-MCI 2) να γίνει σύγκριση των αποτελεσμάτων ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών και ανάμεσα σε υγιείς-ασθενείς 3) να συσχετισθούν τα αποτελέσματα των μετρήσεων κάθε περιοχής με τα αποτελέσματα των νευροψυχολογικών δοκιμασιών, σε μια προσπάθεια διαλεύκανσης της σχέσης ανάμεσα στις εγκεφαλικές βλάβες και στη νοητική δυσλειτουργία.

3.2 Υλικό και Μέθοδοι

Στην παρούσα μελέτη συμπεριλαμβάνονται ασθενείς οι οποίοι εξετάστηκαν στα ειδικά ιατρεία διαταραχών μνήμης των νοσοκομείων Κοργιαλένειο-Μπενάκειο και Γενικό Κρατικό Αθηνών.

Οι ασθενείς επισκέφθηκαν τα ιατρεία αυτά αιτιώμενοι διαταραχή μνήμης.

Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη υποβλήθηκαν σε εκτεταμένο νευροψυχολογικό έλεγχο που περιλαμβάνει το Mini- Mental State Examination (MMSE), το 9-word California Verbal Learning Test (CVLT) και την φιγούρα του Rey(Rey-Benson figure) (80). (Πιν. 1) Στο διαγνωστικό έλεγχο συμπεριλαμβάνονται ακόμα η νευρολογική εξέταση και ο εργαστηριακός προσδιορισμός βιταμίνης B12, φυλλικού οξέος και θυρεοειδικών ορμονών. Όλοι οι συμμετέχοντες εκτιμήθηκαν με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (MT). Όσοι από αυτούς πληρούσαν τα κριτήρια για νευροεκφυλιστικά νοσήματα όπως παρκινσονικά σύνδρομα ή είχαν ιστορικό πρόσφατου εγκεφαλικού επεισοδίου εξαιρέθηκαν από τη μελέτη.

Η ΗΓΔ ορίσθηκε με βάση τα κριτήρια του Petersen (7). Ασθενείς που έχουν έλλειμμα μόνο στη μνήμη ταξινομήθηκαν ως sd a-MCI. Στην περίπτωση που συνυπάρχει έλλειμμα και σε άλλη νοητική λειτουργία εκτός της μνήμης οι ασθενείς διαγνώσθηκαν ως md a-MCI. Επιδόσεις στα νευροψυχολογικά τεστ χαμηλότερες κατά 1,5 σταθερή απόκλιση από τις μέσες τιμές των μαρτύρων θεωρήθηκαν παθολογικές. Ασθενείς με μεταβολικά νοσήματα που σχετίζονται με νοητική έκπτωση καθώς και ασθενείς με άλλου τύπου εγκεφαλοπάθεια ή σημαντική αγγειακή νόσο (ισχαιμικά έμφρακτα, πολλαπλά κενотоπιώδη έμφρακτα) αποκλείσθηκαν από τη μελέτη. Όσοι από τους συμμετέχοντες είχαν ιστορικό ψυχιατρικής νόσου, κατάχρησης ουσιών ή κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης επίσης αποκλείσθηκαν.

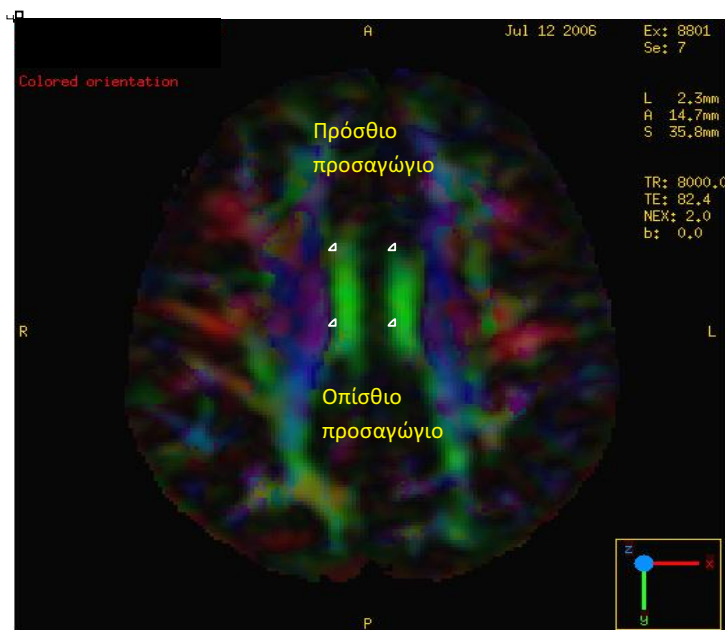
Στα τρία χρόνια διάρκειας της μελέτης συμπεριλήφθηκαν 88 άτομα. Από αυτά 44 ταξινομήθηκαν ως sd a-MCI (26 γυναίκες, 18 άντρες· διάμεση ηλικία 78 ± 8 χρόνια), 19 ως md a-MCI (14 γυναίκες, 5 άντρες· διάμεση ηλικία 76 ± 6 χρόνια) και 25 ως υγιείς μάρτυρες αφού οι επιδόσεις τους στα τεστ ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων (13 γυναίκες, 12 άντρες· διάμεση ηλικία 67 ± 9 χρόνια). (Πιν.2)

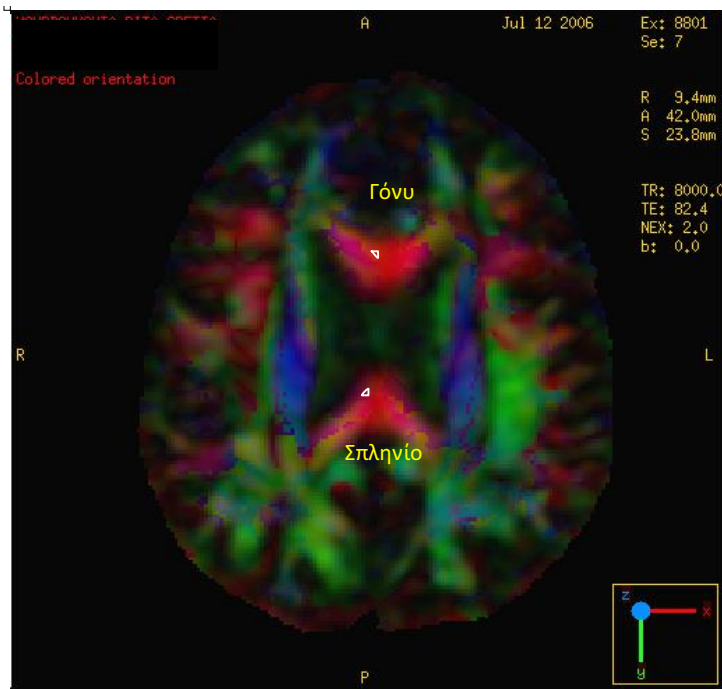
Οι μετρήσεις MRI πραγματοποιήθηκαν σε σύστημα 1.5 T του οίκου της General Electric (Milwaukee, Wisconsin, USA). Το μοντέλο του μαγνητικού τομογράφου ήταν το Signa CVi. Οι παράμετροι της παλμοσειράς της Απεικόνισης του Τανυστή της Διάχυσης (Diffusion Tensor Imaging) single-shot spin-echo Echo Planar Imaging (EPI) ήταν: flip angle 90° , Echo Time (TE): 85 ms, Repetition Time (TR): 10700 ms, slice thickness: 3 mm, spacing between slices: 0 mm,

Field of View (FOV): 26 cm, matrix: 128x128, and No. of Excitations (NEX): 1. Τα βαθμιδωτά μαγνητικά πεδία εφαρμόστηκαν σε 15 διευθύνσεις, των οποίων η τιμή του b ήταν 1000 s mm^{-2} . Τα δεδομένα περιλαμβάνουν και σετ στο οποίο η διάχυση θεωρήθηκε ιστροπική σε έξι (6) κατευθύνσεις ($x, -x, y, -y, z, -z$) με την τιμή του $b = 0 \text{ s mm}^{-2}$. Ο χρόνος καταγραφής των DTI δεδομένων ήταν περίπου 3 λεπτά ανά εξεταζόμενο. Το πηγίο εγκεφάλου που χρησιμοποιήθηκε για την εκπομπή και καταγραφή του MRI σήματος ήταν υψηλού πηλικού σήματος-προς-θόρυβο.

Η επεξεργασία των δεδομένων έγινε σε σταθμό εργασίας με το λογισμικό Functool software (GE). Μετά τον προσδιορισμό του κατώτερου κατωφλιού σήματος MRI, προσδιορίστηκαν σφαιρικές περιοχές ενδιαφέροντος (Regions of Interest, ROIs) στις αντίστοιχες ανατομικές περιοχές συνδεδεμένες με την ΗΓΔ και στα δύο ημισφαίρια, όπως το γόνα, το σπληνίο, το οπίσθιο προσαγωγίο, το πρόσθιο προσαγωγίο και η άνω επιμήκης δεσμίδα (Εικόνα 4).

Εικόνα 4





Η μελέτη ήταν διπλά τυφλή και ως προς το σχεδιασμό των ROIs και ως προς την ανάλυση των δεδομένων. Δύο ανεξάρτητοι έμπειροι νευρο-ακτινολόγοι σχεδίαζαν τις περιοχές ενδιαφέροντος σύμφωνα με το πρωτόκολλο, συναρτήσε της ανατομικής θέσης, του χρώματος και του μεγέθους. Η αξιοπιστία της τοποθέτησης των ROIs όπως εκφράζεται με τον συντελεστή intra-class correlation ήταν υψηλή (>0.8). Για κάθε εξεταζόμενο, ROIs ίδιας επιφάνειας χρησιμοποιήθηκαν και για το αριστερό και για το δεξιό ημισφαίριο (της τάξης των μερικών mm²). Χρήζει προσοχής, η τοποθέτηση του ROI να γίνεται πάνω σε ομοιογενή περιοχή των δεσμιδών των νευρώνων και να αποφεύγεται η εκτίμηση ανομοιογενών περιοχών που δύναται να επηρεάσει το αποτέλεσμα της μέτρησης. Οι τιμές των ROIs μπορούν να αντιστοιχούν ανάλογα με την επιλογή του χρήστη, σε: 1) τιμές κλασματικής ανισotropίας (Fractional Anisotropy, FA), με τιμές εύρους από "0", που αντιστοιχεί στο ελάχιστο της ποιότητας αρχιτεκτονικής δομής των νευρώνων, ως την τιμή "1" που αντιστοιχεί στο μέγιστο της ποιότητας αρχιτεκτονικής δομής των νευρώνων. 2) σε τιμές συντελεστή μέσης διάχυσης (Average Diffusion Coefficient, ADC), με εύρος τιμών από 0 που αντιστοιχεί σε πλήρη ακινησία των μορίων του νερού, έως $4 \times 10^{-9} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$ που αντιστοιχεί στη μέγιστη τοπικά τιμή διάχυσης.

3.3 Στατιστική Ανάλυση

Το στατιστικό πακέτο STATA 9.2 χρησιμοποιήθηκε για όλες τις αναλύσεις της μελέτης. Η κατανομή των συνεχών μεταβλητών (κανονική ή μη) ελέγχθηκε με το Kolmogorov-Smirnov test για το σύνολο των ασθενών και με το Shapiro-Wilk test για τις υποομάδες των ασθενών με βάση τη διάγνωσή τους. Οι συνεχείς μεταβλητές που ακολουθούσαν την κανονική κατανομή εκφράστηκαν ως μέση τιμή (\pm σταθερή απόκλιση) ενώ όταν δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή εκφράστηκαν ως διάμεση τιμή (εύρος). Οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως ποσοστά. Συγκρίσεις των δημογραφικών χαρακτηριστικών και νευροψυχολογικών δοκιμασιών ανάμεσα στις ομάδες των ασθενών πραγματοποιήθηκαν με ανάλυση διασποράς (ANOVA) ή με το Kruskal Wallis test για τις συνεχείς μεταβλητές και με το Pearson chi² test για τις κατηγορικές μεταβλητές. Post-hoc ανά ζεύγη αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με διόρθωση κατά Bonferroni.

Οι συσχετίσεις ανάμεσα σε συνεχείς μεταβλητές για όλους τους ασθενείς ή διάφορες υποομάδες τους, ελέγχθηκαν με το Pearson ή το Spearman correlation coefficients test, ανάλογα με την κατανομή των συσχετιζόμενων μεταβλητών (κανονική ή μη κανονική, αντίστοιχα). Λόγω των πολλαπλών ανά ζεύγη συγκρίσεων και με στόχο την ελαχιστοποίηση του τύπου I λάθους (type I error), χρησιμοποιήθηκε η διαδικασία False Discovery Rate (FDR) και αναφέρονται προσαρμοσμένα (adjusted) p-values (προσαρμογή με τη μέθοδο Benjamini – Hochberg).

Οι μεταβλητές που αντιπροσωπεύουν MRI μετρήσεις (συντελεστής μέσης διάχυσης και κλασματική ανισοτροπία) για κάθε ROI συγκρίθηκαν ανάμεσα στις ομάδες των aMCI, mdMCI, and controls με ανάλυση πολλαπλής συν-διασποράς (multiple analysis of covariance – MANOVA) για περισσότερες της μιας εξαρτημένες μεταβλητές, προκειμένου να ελεγχθεί αν τα σημαντικά αποτελέσματα οφείλονται στην τύχη λόγω των πολλαπλών συγκρίσεων ή όχι. Στην ανάλυση αυτή, η ηλικία των ασθενών συμπεριλήφθηκε στο μοντέλο, για να ληφθεί υπόψη η επίδρασή της στις παραμέτρους της MRI. Στη συνέχεια, οι επιμέρους μετρήσεις σε κάθε ROI (συντελεστής μέσης διάχυσης και κλασματική ανισοτροπία αντίστοιχα) και για κάθε ομάδα ασθενών συγκρίθηκαν εκ νέου μέσω ανάλυση συνδιασποράς (analysis of covariance - ANCOVA), διορθώνοντας ξανά για την ηλικία των ασθενών. Για διόρθωση των αποτελεσμάτων λόγω των πολλαπλών συγκρίσεων, χρησιμοποιήθηκε ξανά η διαδικασία False Discovery Rate

(FDR) και καταγράφηκαν τα προσαρμοσμένα p-values (με τη μέθοδο the Benjamini – Hochberg), για κάθε ομάδα πολλαπλών συγκρίσεων (τιμές συντελεστή μέσης διάχυσης και κλασματικής ανισοτροπίας). Για τα σημαντικά αποτελέσματα από αυτή τη διαδικασία, πραγματοποιήθηκε Post hoc ανάλυση, με διόρθωση κατά Bonferroni. Παρόμοια προσέγγιση χρησιμοποιήθηκε επίσης για να συγκρίνει τις DTI μετρήσεις ανάμεσα στις ομάδες των ασθενών ανάλογα με το επίπεδο τους στην κατά REY αναγνώριση (one way MANOVA με τις τιμές του συντελεστή μέσης διάχυσης και της κλασματικής ανισοτροπίας ως εξαρτημένες μεταβλητές και το επίπεδο κατά REY recognition ως ανεξάρτητη μεταβλητή) .Ως επίπεδο σημαντικότητας για όλες τις συγκρίσεις χρησιμοποιήθηκε το 0.05.

3.4 Αποτελέσματα

Δημογραφικά και κλινικά στοιχεία (Πιν.2)

Οι μάρτυρες είναι στατιστικά σημαντικά νεότεροι και από τις δύο ομάδες των ασθενών. Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην ηλικία ή στο φύλο ανάμεσα στις δύο ομάδες των ασθενών. Τα αποτελέσματα στο MMSE και στις δύο ομάδες των ασθενών είναι στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα από αυτά των υγιών. Επιπλέον, οι ασθενείς με md-MCI έχουν χαμηλότερο MMSE από αυτούς με a-MCI. Επισημαίνουμε ότι κάποιοι ασθενείς με MCI είχαν αρκετά χαμηλό MMSE (πχ. 19/30) αλλά εξακολουθούσαν να μην πληρούν τα κριτήρια της άνοιας, αφού η λειτουργικότητά τους ήταν σταθερή. Και οι δύο ομάδες των ασθενών με ΗΓΔ έχουν χαμηλότερες επιδόσεις από τους υγιείς στην ελεύθερη ανάκληση, στην καθυστερημένη ανάκληση με υπόδειξη, στην ανάκληση του Rey και στην αναγνώριση του Rey. Ανάμεσα στις δύο ομάδες των ασθενών με ΗΓΔ δεν υπάρχουν διαφορές στις παραπάνω δοκιμασίες.

Αποτελέσματα DTI (Πιν. 3-5)

Ο πίνακας 3 απεικονίζει τις μέσες τιμές των αποτελεσμάτων του DTI για όλες τις κατηγορίες των εξεταζομένων. Η ανάλυση πολλαπλής συν-διασποράς που χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των τιμών MRI στις διάφορες ROIs έδειξε σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις

ομάδες ασθενών για τις τιμές του μέσου συντελεστή διάχυσης (Wilks' $\lambda = 0.677$ $p = 0.012$), αλλά όχι και για τις τιμές της κλασματικής ανισοτροπίας (Wilks' $\lambda = 0.822$ $p = 0.468$). Ο πίνακας 4 παρουσιάζει τα μονοπαραγοντικά F-tests and p-values της ανάλυσης συνδιαφοράς (ANCOVA) για όλες τις μετρούμενες παραμέτρους, που πραγματοποιήθηκαν στη συνέχεια. Η στατιστική ανάλυση δεν έδειξε διαφορά στις μετρήσεις του DTI ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών (Πίνακας 5).

Μεσολόβιο

Η διάχυση στο γόνυ του μεσολοβίου και των δύο ομάδων ασθενών βρέθηκε σημαντικά υψηλότερη από αυτή των υγιών λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία των ασθενών.

Οπίσθιο προσαγωγήγιο

Όλοι οι ασθενείς συγκριτικά με τους υγιείς είχαν υψηλότερες τιμές διάχυσης στο οπίσθιο προσαγωγήγιο αμφοτερόπλευρα.

Πρόσθιο προσαγωγήγιο

Η μόνη στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε ανάμεσα στη διάχυση του αριστερού προσαγωγήγιου των a-MCI ασθενών και των υγιών, λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία των ασθενών.

Άνω επιμήκης δεσμίδα

Όλοι οι ασθενείς με MCI είχαν αυξημένη διάχυση μόνο στην δεξιά άνω επιμήκη δεσμίδα συγκριτικά με τους υγιείς.

Νευροψυχολογικές δοκιμασίες (Πιν.6-9)

CVLT

Σε όλες τις ομάδες η καθυστερημένη ελεύθερη ανάκληση συσχετίζεται σημαντικά με την διάχυση του οπίσθιου προσαγωγίου αμφοτερόπλευρα ($p=0.006/0.01$), του δεξιού πρόσθιου προσαγωγίου ($p=0.015$), της δεξιάς άνω επιμήκους δεσμίδας ($p=0.042$), καθώς και με την ανισοτροπία της αριστερής άνω επιμήκους δεσμίδας ($p=0.048$). Η καθυστερημένη ανάκληση με υπόδειξη συσχετίζεται με τη διάχυση του οπίσθιου προσαγωγίου αμφοτερόπλευρα ($p=0.008/0.024$) και του δεξιού πρόσθιου προσαγωγίου ($p=0.008$).

Φιγούρα Rey

Σημαντικά αρνητική συσχέτιση βρέθηκε ανάμεσα στην ανάκληση της φιγούρας του Rey και της διάχυσης στο οπίσθιο προσαγωγίο αμφοτερόπλευρα ($p=0.001$), στην άνω επιμήκη δεσμίδα αμφοτερόπλευρα ($p=0.04/0.002$) και στο γόνυ ($p=0.026$). Η συσχέτιση ανάμεσα στην ανάκληση της φιγούρας του Rey και της διάχυσης του δεξιού οπίσθιου προσαγωγίου είναι η ισχυρότερη όλων των συσχετίσεων ανάμεσα στις επιδόσεις των τεστ και στις περιοχές ενδιαφέροντος ($p=0.45$, $p=0.001$). Η ανάλυση πολλαπλής συνδιασποράς που εφαρμόστηκε για τη σύγκριση των διαφόρων ROIs ανάλογα με το επίπεδο της αναγνώρισης του REY δεν έδειξε σημαντική διαφορά στις τιμές του συντελεστή μέσης διάχυσης (Wilks' $\lambda = 0.890$, $p = 0.230$) ούτε της κλασματικής ανισοτροπίας (Wilks' $\lambda = 0.916$, $p = 0.521$).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Δημογραφικά στοιχεία-Αποτελέσματα νοητικών δοκιμασιών

Επιβεβαιώνοντας τον ορισμό της ΗΓΔ και οι δύο ομάδες ασθενών έχουν χαμηλότερες επιδόσεις σε όλα τα νοητικά τεστ από τους υγιείς. Επιπλέον οι ασθενείς με md-MCI έχουν χαμηλότερο MMSE από τους ασθενείς με a-MCI προφανώς λόγω πιο εκτεταμένων βλαβών. Όλη η στατιστική ανάλυση έγινε λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία επειδή οι υγιείς είναι νεότεροι από τους ασθενείς σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.

Αποτελέσματα DTI κατά περιοχές

Οπίσθιο προσαγωγίο

Το μεσολόβιο- κυρίως το οπίσθιο τμήμα- ανήκει στην οπίσθια μεταιχμιακή οδό που συνδέει τον προμετωπιαίο φλοιό με τον ιππόκαμπο. Ο ρόλος του οπίσθιου προσαγωγίου είναι πολύ σημαντικός στην λειτουργία της μνήμης. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι σε ασθενείς με NA υπάρχουν αλλαγές στον μεταβολισμό και την αιμάτωση της περιοχής αυτής ακόμα και σε πρώιμα στάδια (79, 81, 82). Στην παρούσα μελέτη η διάχυση του οπίσθιου προσαγωγίου αμφοτερόπλευρα και στις δύο ομάδες ασθενών είναι υψηλότερη από τους υγιείς. Το εύρημα αυτό είναι συμβατό με τη βιβλιογραφία (79, 82, 83, 84). Σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες, η ανισοτροπία του μεσολοβίου δεν παρουσίασε διαφορά μεταξύ των εξεταζομένων (82, 84, 85). Αυτή η διαφορά των αποτελεσμάτων ίσως οφείλεται σε τεχνικούς περιορισμούς καθώς οι μετρήσεις της ανισοτροπίας επηρεάζονται πολύ από την θέση του κεφαλιού(57).

Πρόσθιο προσαγωγήιο

Το πρόσθιο προσαγωγήιο συνδέεται με τον προμετωπιαίο, τον βρεγματικό φλοιό και τον θάλαμο. Το κύκλωμα αυτό αποτελεί μέρος του σχηματισμού του Papez. Το πρόσθιο προσαγωγήιο συμμετέχει σε πολλαπλές λειτουργίες όπως η προσοχή, η λήψη αποφάσεων και η επίλυση προβλημάτων. Η παρούσα μελέτη υποδηλώνει ότι οι a-MCI ασθενείς έχουν μεγαλύτερη διάχυση (βλάβη) στην περιοχή αυτή από τους υγιείς. Μέσω της χρήσης του DTI έχει βρεθεί διαταραχή στη δομή των μετωπιαίων λοβών στους a-MCI ασθενείς και σε προηγούμενες μελέτες (79, 85). Το εύρημα αυτό μπορεί να εξηγείται μερικώς με τη θεωρία της οπισθογένεσης. Σύμφωνα με αυτή, η επέκταση της ατροφίας στην ΝΑ ακολουθεί πορεία αντίστροφη από την εξέλιξη της εγκεφαλικής ωρίμανσης (86). Οι περιοχές ελέγχου των προηγμένων λειτουργιών όπως ο προμετωπιαίος λοβός ωριμάζουν τελευταίες και είναι πιο επιρρεπείς στην εκφύλιση. Αντίθετα οι πρωτογενείς αισθητικοκινητικές περιοχές δεν εκφυλίζονται παρά μόνο στα τελικά στάδια της άνοιας. Η εκφύλιση της λευκής ουσίας στους μετωπιαίους λοβούς των ασθενών με Alzheimer έχει διαπιστωθεί και με νευροπαθολογικές μεθόδους (87). Ενδεχομένως οι αλλοιώσεις στο πρόσθιο προσαγωγήιο υποδεικνύουν τις πρώιμες μεταβολές στους λοβούς αυτούς.

Η δομή του πρόσθιου προσαγωγίου φαίνεται να διαταράσσεται αρκετά ανάλογα με την ηλικία (88). Στο δείγμα των εξεταζομένων μας οι ασθενείς είναι σημαντικά μεγαλύτεροι από τους υγιείς. Θα μπορούσε λοιπόν να υποθέσει κανείς ότι η μεγαλύτερη διάχυση στο πρόσθιο προσαγωγήιο των ασθενών οφείλεται στην ηλικία τους. Παρολ αυτά, λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία ως συν-παράγοντα στην στατιστική ανάλυση, τα αποτελέσματα παρέμειναν τα ίδια.

Μεσολόβιο

Το μεσολόβιο είναι ο κύριος σύνδεσμος του εγκεφάλου. Η προγνωστική αξία του μεσολοβίου στην ΗΓΔ δεν είναι ξεκάθαρη. Ένα από τα πιο συχνά ευρήματα στην ΑΤΑ και στην ΗΓΔ είναι η μείωση της ανισοτροπίας και η αύξηση της διάχυσης στο σπληνίο (89, 90, 91). Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις στις οποίες δεν βρέθηκε καμία μεταβολή στο μεσολόβιο των ασθενών με ΗΓΔ (84, 89). Στη μελέτη αυτή η διάχυση στο γόνυ όλων των ασθενών με ΗΓΔ είναι αυξημένη

συγκριτικά με τους υγιείς ενώ δεν βρέθηκαν διαφορές στο σπληνίο. Τα ευρήματα αυτά συμβαδίζουν με άλλες μελέτες (79, 92).

Το γόνυ συνδέει τους προμετωπιαίους λοβούς μεταξύ τους συμμετέχοντας στο κύκλωμα Perez. Παρόμοια με το πρόσθιο προσαγωγίο, και το γόνυ αλλοιώνεται ανάλογα με την ηλικία, καθώς ανήκει και αυτό στους μετωπιαίους λοβούς. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας η διάχυση στο γόνυ των ασθενών με ΗΓΔ είναι σημαντικά μεγαλύτερη από των υγιών ακόμα και όταν λάβαμε υπόψη την ηλικία ως συν-παράγοντα.

Άνω επιμήκης δεσμίδα

Η άνω επιμήκης δεσμίδα είναι η κύρια δεσμίδα που συνδέει αμφίδρομα τον βρεγματικό με τον μετωπιαίο λοβό. Επομένως αυτή η οδός τροφοδοτεί τους μετωπιαίους λοβούς με διάφορα σωματοαισθητικά μηνύματα και πληροφορίες που αφορούν την αντίληψη του χώρου και την ταυτότητα των αντικειμένων. Οι μετωπιαίοι λοβοί παίζουν σημαντικό ρόλο στη μνήμη ως ρυθμιστικό κέντρο της προσοχής και της συγκέντρωσης στα περιβάλλοντα ερεθίσματα καθώς και της επιστράτευσης και ανάκλησης των πληροφοριών.

Στη μελέτη μας όλοι οι ασθενείς είχαν αυξημένη διάχυση στη δεξιά άνω επιμήκη δεσμίδα σε σχέση με τους υγιείς. Δεν υπήρξε διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών για την περιοχή αυτή. Διάφορες κλινικές μελέτες έχουν δείξει επίσης αλλαγή στη δομή της άνω επιμήκους δεσμίδας (85, 89, 90, 93).

Παρατηρώντας τις εργασίες που έχουν δημοσιευθεί είναι αξιοσημείωτο ότι προκύπτουν ποικίλα αποτελέσματα ενίοτε αντιφατικά μεταξύ τους. Κατά την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων αυτών πρέπει να λαμβάνουμε υπόψη ότι η ΗΓΔ δεν είναι μία συγκεκριμένη και σταθερή νοητική κατάσταση αλλά ένα θεώρημα (σύμβαση) για τον ορισμό του οποίου έχουν προταθεί διάφορα κριτήρια. Η φυσική πορεία επίσης της ΗΓΔ ποικίλει: κάποιοι ασθενείς μεταπίπτουν σε άνοια ενώ άλλοι βελτιώνονται. Προφανώς ο μηχανισμός των βλαβών δεν έχει ακόμα πλήρως διαλευκανθεί (94).

Συσχετίσεις των νευροψυχολογικών δοκιμασιών με τα αποτελέσματα του DTI

CVLT

Το 9-word California Verbal Learning Test είναι ένα ευαίσθητο τεστ για τον έλεγχο της επεισοδιακής μνήμης, κυρίως του λεκτικού σκέλους. Δίνεται στον ασθενή μια λίστα λέξεων και του ζητείται να την ανακαλέσει μετά από λίγη ώρα με και χωρίς βοήθημα. Η δυσκολία στην καθυστερημένη ανάκληση είναι πρώιμο σημείο NA (82, 90, 91).

Ήδη από τις πρώτες μελέτες που έχουν γίνει φάνηκε ότι η φτωχή απόδοση στην καθυστερημένη ανάκληση συσχετίζεται σημαντικά με τη μείωση του μεταβολισμού στο οπίσθιο προσαγωγίο αμφοτερόπλευρα (81). Επιβεβαιώνοντας τα ευρήματα αυτά, στη μελέτη μας η διάχυση του οπίσθιου προσαγωγίου συσχετίστηκε με την καθυστερημένη ανάκληση στο CVLT. Επίσης, ιδιαίτερα ισχυρή ήταν η συσχέτιση ανάμεσα στην καθυστερημένη ανάκληση με βοήθημα και στη διάχυση του δεξιού πρόσθιου προσαγωγίου, επιβεβαιώνοντας τις εργασίες που δείχνουν ότι ο μηχανισμός της επεισοδιακής μνήμης περιλαμβάνει και τους μετωπιαίους λοβούς (95). Αντί να είναι υπεύθυνοι για τη διατήρηση των πληροφοριών, οι μετωπιαίοι λοβοί επιλέγουν και ανασύρουν τις πληροφορίες ανάλογα με τις ανάγκες του περιβάλλοντος (96).

Φιγούρα Rey

Αυτή η δοκιμασία εξετάζει κυρίως την οπτική μνήμη η οποία, σε γενικές γραμμές, ελέγχεται από το δεξιό ημισφαίριο. Ο ασθενής αντιγράφει μια εικόνα την οποία πρέπει να ανακαλέσει μετά από 10 λεπτά και να την αναγνωρίσει μεταξύ τεσσάρων παρόμοιων.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας η ανάκληση του Rey συσχετίστηκε με την διάχυση και των δύο οπίσθιων προσαγωγίων, του δεξιού πρόσθιου προσαγωγίου, της άνω επιμήκου δεσμίδα αμφοτερόπλευρα και του γόνατος. Αντίθετα, η αναγνώριση του Rey δεν συσχετίστηκε με καμία παράμετρο του DTI. Με βάση τα αποτελέσματά μας, στην οπτικοχωρική μνήμη συμμετέχει και το αριστερό ημισφαίριο. Αν και η ισχυρότερη συσχέτιση για όλες τις δοκιμασίες βρέθηκε ανάμεσα στη διάχυση του δεξιού οπίσθιου προσαγωγίου και της ανάκλησης του Rey, δεν μπορέσαμε να αποδείξουμε εντοπιστική σχέση ανάμεσα στην οπτική μνήμη και στις

δεξιές ημισφαιρικές περιοχές. Κατά τον ίδιο τρόπο δεν βρήκαμε αρκετά στοιχεία για την ημισφαιρική εντόπιση της λεκτικής μνήμης που εξετάζεται με το CVLT. Σε μια παρόμοια προσπάθεια εντόπισης των κέντρων μνήμης, ο Goldstein δεν κατάφερε να υποστηρίξει εντοπιστική σχέση ανάμεσα στον κάθε τύπο μνήμης και στα εγκεφαλικά ημισφαίρια (98).

Εφαρμογή των αποτελεσμάτων στην ταξινόμηση των εξεταζομένων.

Με την καταγραφή ανισοτροπίας/διάχυσης με το DTI, οι ασθενείς με ΗΓΔ παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές που τους διαχωρίζουν από τους υγιείς στο οπίσθιο προσαγωγίο αμφοτερόπλευρα, στο αριστερό πρόσθιο προσαγωγίο, στο γόνυ και στη δεξιά άνω επιμήκη δεσμίδα. Αντίθετα, οι ασθενείς με a-MCI δεν μπορούν να διαχωριστούν από αυτούς με md-MCI με την εφαρμογή της ίδιας μεθόδου στις συγκεκριμένες περιοχές ενδιαφέροντος. Πιθανώς, οι δύο υπότυποι της ΗΓΔ μοιράζονται κάποιο κοινό παθογενετικό μηχανισμό και η διαφορά τους δεν έγκειται στο είδος της βλάβης αλλά στην έκτασή της· στο md-MCI η έκταση είναι μεγαλύτερη. Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώνεται στη μελέτη του Haller όπου εξετάστηκαν 18 ασθενείς με sd-a MCI και 35 ασθενείς με md-a MCI (98). Στους τελευταίους βρέθηκε χαμηλή ανισοτροπία σε πιο εκτεταμένο εγκεφαλικό δίκτυο σε σχέση με τους πρώτους. Σε αυτή τη μελέτη, όμως, εκτιμήθηκαν με τη χρήση στατιστικής ανάλυσης ανά voxel πολύ περισσότερες περιοχές από όσες στη δική μας.

Σύγκριση ανισοτροπίας-διάχυσης

Στη μελέτη μας, τα αποτελέσματα των N/Ψ δοκιμασιών συσχετίστηκαν κυρίως με τη διάχυση των περιοχών ενδιαφέροντος και λιγότερο με την ανισοτροπία. Επιπλέον, καμία σημαντική διαφορά στην ανισοτροπία δεν βρέθηκε ανάμεσα στους υγιείς και τους ασθενείς. Παρομοίως, στην μόλις προ έτους δημοσιευμένη εργασία των Talia et al, μόνο οι διαφορές στην διάχυση μπόρεσαν να διαχωρίσουν τους υγιείς από τους πάσχοντες από ΗΓΔ (102). Τα ROIs που περιελάμβαναν το σπληνίο, το αριστερό προσαγωγίο και την αριστερή ψαλίδα είχαν σταθερά διαφορετικές τιμές σε όλες τις μετρήσεις διάχυσης αλλά όχι στην ανισοτροπία. Ανάλογα, τα αποτελέσματα ανισοτροπίας και διάχυσης φαίνεται να διαχωρίζονται

και σε άλλες εργασίες λόγω, κυρίως, τεχνικών θεμάτων (57, 99). Διαβάζοντας την μετα-ανάλυση του Sexton είναι φανερό το πόσο ετερογενή αποτελέσματα στις τιμές της ανισοτροπίας προκύπτουν από τις διάφορες μελέτες σε σχέση με τη διάχυση (61). Η ετερογένεια αυτή πιθανώς οφείλεται στις διαφορετικές τεχνικές παραμέτρους που επηρεάζουν την απεικόνιση (ισχύς του μαγνητικού πεδίου, μέγεθος των περιοχών ενδιαφέροντος, gradient directions) αλλά και στα διαφορετικά χαρακτηριστικά των ασθενών (ηλικία, φύλο, MMSE).

Ερμηνεύοντας τις τιμές ανισοτροπίας και διάχυσης που βρίσκονται από τους ερευνητές γίνεται προσπάθεια κατανόησης της πορείας της νόσου και των βλαβών που επιφέρει στον εγκέφαλο. Η ανισοτροπία εκφράζει την φορά κατεύθυνσης των μορίων του νερού και έμμεσα υποδηλώνει την ακεραιότητα που έχει η αρχιτεκτονική της λευκής ουσίας. Δεν παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την διευκρίνιση των βλαβών του εγκεφάλου. Από την άλλη μεριά, η διάχυση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέτρο της αλλοίωσης του εγκεφαλικού ιστού αφού αυξάνει στην ιστική βλάβη. Ποια από τις δύο, όμως, είναι καλύτερος δείκτης της νόσου; Σχετίζονται με το στάδιο της νόσου; Στην μελέτη του Haller, που αναφέρθηκε προηγουμένως, μόνο η ανισοτροπία μπόρεσε να διαχωρίσει τις υπο-ομάδες της ΗΓΔ. Οι συγγραφείς θεώρησαν ότι η διάχυση επηρεάζεται σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου. Προκειμένου να μελετήσουν τη συμπεριφορά των δύο μεγεθών σε βάθος χρόνου, ο Nowranghi και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν μια προοπτική μελέτη διάρκειας 12 μηνών με τρεις ομάδες: υγιείς, ασθενείς με ΗΓΔ και ασθενείς με ΝΑ (100). Η διάχυση αυξήθηκε σημαντικά στους ασθενείς με ΗΓΔ κατά τη διάρκεια της μελέτης χωρίς η αύξηση αυτή να αντιστοιχεί σε κλινική αλλαγή. Επιπλέον, ανάλογα και με την δική μας εργασία, δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην ανισοτροπία κατά την παρακολούθηση των ασθενών με ΗΓΔ. Τα αποτελέσματα αυτά αντίκεινται στην υπόθεση ότι η διάχυση προσβάλλεται μόνο στα όψιμα στάδια της νόσου. Αντιθέτως, μπορεί να σημαίνουν ότι η καταστροφή της αρχιτεκτονικής, όπως εκτιμάται με την ανισοτροπία, μπορεί να μην είναι τόσο έκδηλη στην ΗΓΔ. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να διευκρινισθεί ποιος είναι πιο ευαίσθητος δείκτης του πρώιμου σταδίου άνοιας.

Περιορισμοί της μελέτης

- 1) Ο κύριος περιορισμός της μελέτης ήταν ότι οι ασθενείς ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτεροι σε ηλικία από τους υγιείς. Τα άτομα που χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου επισκέφθηκαν τα ιατρεία μνήμης αιτιώμενοι πρόβλημα αλλά δεν είχαν παθολογικά ευρήματα στον νευροψυχολογικό έλεγχο. Όσοι δεν είχαν συστηματικές παθήσεις ή νευρολογικές νόσους συμπεριλήφθηκαν στην ομάδα των μαρτύρων. Μάλιστα είκοσι από τους είκοσι πέντε εκτιμήθηκαν εκ νέου σε διάστημα έξι ως οκτώ μηνών και συνέχισαν να βρίσκονται εντός των φυσιολογικών ορίων. Λόγω της ηλικιακής αυτής διαφοράς όλες οι αναλύσεις έγιναν λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία. Παρόλο που τα αποτελέσματα παρέμειναν στατιστικά σημαντικά όταν η ηλικία διερευνήθηκε ως πιθανή διαστρέβλωση, ακόμα και σε περιοχές που εκφυλίζονται λόγω γήρανσης –όπως το πρόσθιο προσαγωγίο και το γόνυ-, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε την ηλικία ως συγχυτικό παράγοντα στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Η ηλικία ανάμεσα τις δύο υπο-ομάδες ΗΓΔ δεν είχε σημαντική διαφορά.
- 2) Αν και οι περιοχές ενδιαφέροντος τοποθετήθηκαν με ακρίβεια και εκτιμήθηκαν και από δεύτερο εξεταστή, δεν ήταν δυνατό να αποκλεισθούν τελείως οι αλλοιώσεις της λευκής ουσίας.
- 3) Ένα τεχνικό μειονέκτημα ήταν η επιλογή 15 διευθύνσεων αντί των 30. Η επιλογή αυτή βασίστηκε στα εξής δεδομένα: α) Η διαφορά στην ποσοτική ανάλυση των μετρήσεων ανάμεσα στις 15 και στις 30 διευθύνσεις είναι ελάχιστη. β) Ο χρόνος που απαιτείται για τη λήψη των 30 διευθύνσεων είναι διπλάσιος σε σχέση με τις 30, γεγονός που αυξάνει το άγχος των ασθενών και τα τεχνικά σφάλματα.
- 4) Τέλος, ο μικρός αριθμός των εξεταζομένων μειώνει την ισχύ της μελέτης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα κύρια συμπεράσματα της μελέτης είναι τα εξής:

- 1) Οι ασθενείς με ΗΓΔ μπορούν να διαχωριστούν από τους υγιείς μέσω των διαφορών που παρουσιάζουν στη λευκή ουσία, όπως αυτές προκύπτουν με την εφαρμογή του DTI. Δεν έγινε δυνατός ο διαχωρισμός των υπο-ομάδων ασθενών με ΗΓΔ με τη χρήση του DTI.
- 2) Οι μετωπιαίοι λοβοί προσβάλλονται νωρίς στην πορεία της νόσου ανεξάρτητα από την ηλικία.
- 3) Η διάχυση στην ΗΓΔ, όπως μετριέται με το DTI, είναι πιο ευαίσθητος δείκτης παθολογοανατομικής βλάβης από την ανισοτροπία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1: Νευροψυχολογικές δοκιμασίες ελέγχου νοητικών λειτουργιών	
Νοητική κατάσταση	Mini-mental State Examination Addenbrooke's Cognitive Examination
Μνήμη	9 word California Verbal Learning Test Modified Rey (Benson Figure)
Επιτελικές λειτουργίες	Trail Making Test Stroop test
Λόγος	Verbal Fluency Test (λέξεις που ξεκινούν από συγκεκριμένο γράμμα)
Οπτικοχωρική ικανότητα	Clock Design
Λειτουργικότητα	Activities of Daily Living Inventory (ADL)
Νευροψυχιατρικά συμπτώματα	Neuropsychiatric Inventory (NPI) Geriatric Depression Scale (GDS)

Πίνακας 2: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος				
	sd-aMCI	md-aMCI	Υγιείς	p
Ηλικία ₊₊	78 (51-88)*	76 (63-86)*	68 (43-82)	<0.001
Φύλο# (Αντρες/Γυναίκες)	18 / 26	5/ 14	12/ 13	0.338
MMSE ₊₊	28 (19-30)*	26 (21-28)*	29 (24-30)	<0.001
CVLT I ₊	3.04±2.39 (0-9)*	2.63±2.29 (0-7)*	7.32±1.34 (4-9)	<0.001
CVLT II ₊	4.90±2.07 (0-9)*	5.31±2.05 (2-9)*	7.76±1.39 (5-9)	<0.001
REY II ₊₊	6 (0-17)*	3 (0-14)*	13 (7-17)	<0.001
REY III (YES /NO)	28 /16*	11/8*	24/1	<0.005
<p>+ Συνεχείς μεταβλητές που εκφράζονται ως μέση τιμή ± SD (εύρος); <u>p-values</u> βασισμένες σε ανάλυση διασποράς (one -way ANOVA)</p> <p>++ Συνεχείς μεταβλητές που εκφράζονται ως διάμεση τιμή (εύρος); <u>p-values</u> βασισμένες στη δοκιμασία Kruskal Wallis</p> <p>#Κατηγορικές μεταβλητές που εκφράζονται ως συχνότητες; <u>p-values</u> βασισμένες στη δοκιμασία chi²</p> <p>* Στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα σε σύγκριση με τους υγιείς</p> <p>CVLT I, καθυστερημένη ελεύθερη ανάκληση</p> <p>CVLT II, καθυστερημένη ανάκληση με υπόδειξη</p> <p>REY II, ανάκληση της φιγούρας Rey</p> <p>REY III-YES, αναγνώριση της φιγούρας Rey</p> <p>REY III-NO, μη αναγνώριση της φιγούρας Rey</p>				

Πίνακας 3: Τιμές Κλασματικής Ανισοτροπίας και Συντελεστή Μέσης Διάχυσης του δείγματος σε επιλεγμένες περιοχές στη λευκή ουσία

	sd-aMCI	md-aMCI	Υγιείς
Συντελεστής Μέσης Διάχυσης			
ΓΟΝΥ	0.97±0.20 (0.12-1.62)	0.98±0.10 (0.77-1.19)	0.84 ±0.16 (0.635-1.43)
ΣΠΛΗΝΙΟ	0.83 ±0,15 (0.10-1.15)	0.86 ±0.13 (0.61-1.10)	0.83 ±0.24 (0.61-1.74)
ΟΠΙΣΘΙΟ ΠΡΟΣΑΓΩΓΙΟ ΑΡΙΣΤΕΡΑ	0.77±0.08 (0.60-0.94)	0.75±0.07 (0.62-0.86)	0.67±0.04 (0.59-0.77)
ΟΠΙΣΘΙΟ ΠΡΟΣΑΓΩΓΙΟ ΔΕΞΙΑ	0.78±0.08 (0.62-0.99)	0.77±0.07 (0.66-0.97)	0.69±0.05 (0.61-0.79)
ΑΝΩ ΕΠΙΜΗΚΗΣ ΔΕΣΜΙΔΑ ΑΡΙΣΤΕΡΑ	0.72±0.06 (0.58-0.86)	0.72±0.04 (0.67-0.83)	0.68±0.05 (0.57-0.82)
ΑΝΩ ΕΠΙΜΗΚΗΣ ΔΕΣΜΙΔΑ ΔΕΞΙΑ	0.72±0.06 (0.59-0.84)	0.73±0.06 (0.59-0.91)	0.67±0.06 (0.56-0.81)
ΠΡΟΣΘΙΟ ΠΡΟΣΑΓΩΓΙΟ ΑΡΙΣΤΕΡΑ	0.78±0.06 (0.67-0.98)	0.75±0.09 (0.52-0.93)	0.71±0.05 (0.63-0.82)
ΠΡΟΣΘΙΟ ΠΡΟΣΑΓΩΓΙΟ ΔΕΞΙΑ	0.77±0.08 (0.65-0.98)	0.74±0.11 (0.45-0.95)	0.72±0.05 (0.64-0.85)

Κλασματική Ανισοτροπία			
ΓΟΝΥ	0.66±0.11 (0.36-0.95)	0.67±0.10 (0.49-0.91)	0.71±0.09 (0.40-0.82)
ΣΠΛΗΝΙΟ	0.77 ±0.09 (0.56-0.94)	0.72 ±0.11 (0.46-0.89)	0.71 ±0.1 (0.12-0.92)
ΟΠΙΣΘΙΟ ΠΡΟΣΑΓΩΓΙΟ ΑΡΙΣΤΕΡΑ	0.58±0.07 (0.65-0.51)	0.61±0.10 0.42-0.76)	0.57±0.13 (0.29-0.85)
ΟΠΙΣΘΙΟ ΠΡΟΣΑΓΩΓΙΟ ΔΕΞΙΑ	0.56±0.07 (0.39-0.74)	0.56±0.08 0.39-0.68)	0.56±0.12 (0.36-0.79)
ΑΝΩ ΕΠΙΜΗΚΗΣ ΔΕΣΜΙΔΑ ΑΡΙΣΤΕΡΑ	0.48±0.06 (0.36-0.61)	0.49±0.09 (0.31-0.69)	0.51±0.08 (0.37-0.69)
ΑΝΩ ΕΠΙΜΗΚΗΣ ΔΕΣΜΙΔΑ ΔΕΞΙΑ	0.48±0.06 (0.33-0.63)	0.48±0.06 (0.41-0.64)	0.50±0.08 (0.36-0.67)
ΠΡΟΣΘΙΟ ΠΡΟΣΑΓΩΓΙΟ ΑΡΙΣΤΕΡΑ	0.56±0.09 (0.38-0.78)	0.60±0.10 (0.37-0.85)	0.58±0.10 (0.41-0.73)
ΠΡΟΣΘΙΟ ΠΡΟΣΑΓΩΓΙΟ ΔΕΞΙΑ	0.51±0.09 (0.33-0.74)	0.55±0.07 (0.46-0.74)	0.53±0.12 (0.32-0.75)
Οι μετρήσεις αντιστοιχούν σε μέσες τιμές (± σταθερά απόκλιση)			

Πίνακας 4: Σύγκριση των τιμών Διάχυσης και Ανισοτροπίας μεταξύ sd-aMCI, md-aMCI και υγιών σε επιλεγμένες περιοχές του εγκεφάλου

Μεταβλητή	F-test (df=2, 84)*	p-value*	Adjusted p-value**
Συντελεστής Μέσης Διάχυσης			
ΓΟΝΥ	4.48	0.014	0.023
ΣΠΛΗΝΙΟ	0.47	0.682	0.682
ΟΠΙΣΘΙΟ ΠΡΟΣΑΓΩΓΙΟ ΑΡΙΣΤΕΡΑ	9.36	<0.001	0.004
ΟΠΙΣΘΙΟ ΠΡΟΣΑΓΩΓΙΟ ΔΕΞΙΑ	9.92	<0.001	<0.001
ΑΝΩ ΕΠΙΜΗΚΗΣ ΔΕΣΜΙΔΑ ΑΡΙΣΤΕΡΑ	1.47	0.236	0.269
ΑΝΩ ΕΠΙΜΗΚΗΣ ΔΕΣΜΙΔΑ ΔΕΞΙΑ	4.98	0.009	0.018
ΠΡΟΣΘΙΟ ΠΡΟΣΑΓΩΓΙΟ ΑΡΙΣΤΕΡΑ	6.47	0.002	0.005
ΠΡΟΣΘΙΟ ΠΡΟΣΑΓΩΓΙΟ ΔΕΞΙΑ	2.53	0.085	0.133
Κλασματική ανισοτροπία			
ΓΟΝΥ	0.19	0.824	1.000
ΣΠΛΗΝΙΟ	2.00	0.142	0.940
ΟΠΙΣΘΙΟ ΠΡΟΣΑΓΩΓΙΟ ΑΡΙΣΤΕΡΑ	1.22	0.302	0.940
ΟΠΙΣΘΙΟ ΠΡΟΣΑΓΩΓΙΟ ΔΕΞΙΑ	0.11	0.894	1.000
ΑΝΩ ΕΠΙΜΗΚΗΣ ΔΕΣΜΙΔΑ ΑΡΙΣΤΕΡΑ	0.33	0.722	1.000
ΑΝΩ ΕΠΙΜΗΚΗΣ ΔΕΣΜΙΔΑ ΔΕΞΙΑ	0.03	0.966	0.966
ΠΡΟΣΘΙΟ ΠΡΟΣΑΓΩΓΙΟ ΑΡΙΣΤΕΡΑ	0.76	0.47	0.940
ΠΡΟΣΘΙΟ ΠΡΟΣΑΓΩΓΙΟ ΔΕΞΙΑ	1.05	0.355	0.940
*: F-tests and p-values βασισμένα σε ανάλυση συνδιασποράς (ANCOVA) για τις επιμέρους τιμές MRI ανά ROI, με την ηλικία των ασθενών ως συμπαραγοντα στο μοντέλο			
**: Adjusted FDR p-values με την ηλικία των ασθενών ως συμπαραγοντα στο ANCOVA μοντέλο			

Πίνακας 5: Post hoc ανάλυση των στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων των επιμέρους ANCOVA με διόρθωση κατά Bonferroni

	md-aMCI vs Controls		sd- aMCI vs controls		aMCI vs mdMCI	
	Διαφορά των μέσων τιμών	p-value	Διαφορά των μέσων τιμών	p-value	Διαφορά των μέσων τιμών	p-value
ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ ΜΕΣΗΣ ΔΙΑΧΥΣΗΣ ΓΟΝΥ	0.149	0.021	0.138	0.007	0.010	1.000
ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ ΜΕΣΗΣ ΔΙΑΧΥΣΗΣ ΟΠΙΣΘΙΟ ΠΡΟΣΑΓΩΓΙΟ ΑΡΙΣΤΕΡΑ	0.081	0.001	0.096	<0.001	0.015	1.000
ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ ΜΕΣΗΣ ΔΙΑΧΥΣΗΣ ΟΠΙΣΘΙΟ ΠΡΟΣΑΓΩΓΙΟ ΔΕΞΙΑ	0.085	0.001	0.088	<0.001	0.003	1.000
ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ ΜΕΣΗΣ ΔΙΑΧΥΣΗΣ ΑΝΩ ΕΠΙΜΗΚΗΣ ΔΕΣΜΙΔΑ ΔΕΞΙΑ	0.067	0.003	0.054	0.004	0.013	1.000
ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ ΜΕΣΗΣ ΔΙΑΧΥΣΗΣ ΠΡΟΣΘΙΟ ΠΡΟΣΑΓΩΓΙΟ ΑΡΙΣΤΕΡΑ	0.043	0.321	0.067	0.009	0.024	0.810

Πίνακας 6: Συντελεστές συσχέτισης του δείγματος ανάμεσα στην Κλασματική Ανισοτροπία σε επιλεγμένες περιοχές και στις νευροψυχολογικές μετρήσεις

	CVLT I	CVLT II	REY II
ΓΟΝΥ	0.15 (0.493)	0.08 (0.694)	0.12 (0.646)
ΣΠΛΗΝΙΟ	-0.12 (0.646)	-0.10 (0.694)	-0.08 (0.694)
ΟΠΙΣΘΙΟ ΠΡΟΣΑΓΩΓΙ Ο	-0.09 (0.694)/0.03 (0.914)	0.04 (0.914) /0.07 (0.696)	-0.007 (0.943)/0.09 (0.694)
ΠΡΟΣΘΙΟ ΠΡΟΣΑΓΩΓΙ Ο	0.02 (0.914)/ 0.04 (0.914)	0.06 (0.278)/ 0.13 (0.646)	-0.009 (0.943)/ 0.028 (0.914)
ΑΝΩ ΕΠΙΜΗΚΗΣ ΔΕΣΜΙΔΑ	0.32* (0.048)/0.18 (0.332)	0.29(0.06) /0.03 (0.914)	0.207 (0.278) /0.26 (0.08)

CVLT I, καθυστερημένη ελεύθερη ανάκληση

CVLT II, καθυστερημένη ελεύθερη ανάκληση με υπόδειξη

Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως συντελεστής συσχέτισης κατά Pearson ρ (p-value) (FDR adjusted p-value)

* Στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα

Οι τιμές παρουσιάζονται για το Αριστερό/Δεξιό ημισφαίριο

Πίνακας 7: Αναγνώριση της φιγούρας Rey και Κλασματική Ανισοτροπία σε επιλεγμένες περιοχές του δείγματος

		REY III YES	REY III NO	p-value*	Adjusted p- value**
ΓΟΝΥ		0.68 ± 0.01	0.66 ± 0.02	0.610	0.813
ΣΠΛΗΝΙΟ		0.73±0. 01	0.74±0. 02	0.967	0.967
ΟΠΙΣΘΙΟ ΠΡΟΣΑΓΩ ΓΙΟ	ΑΡ	0.59±0. 01	0.56±0. 01	0.212	0.432
	ΔΕ	0.56±0. 01	0.54±0. 01	0.178	0.432
ΠΡΟΣΘΙΟ ΠΡΟΣΑΓΩ ΓΙΟ	ΑΡ	0.58±0. 01	0.55±0. 02	0.267	0.427
	ΔΕ	0.52±0. 01	0.51±0. 02	0.730	0.834
ΑΝΩ ΕΠΙΜΗΚΗ Σ ΔΕΣΜΙΔΑ	ΑΡ	0.50±0. 01	0.47±0. 01	0.216	0.432
	ΔΕ	0.5±0.0 1	0.46±0. 01	0.025	0.200

*: p-values: βασισμένες σε ανά ζεύγη t-tests

** : Adjusted FDR p-values

Οι μετρήσεις παρουσιάζονται ως μέσες τιμές (±σταθερά απόκλιση).

REY III-YES, αναγνώριση του Rey

REY III-NO, μη αναγνώριση του Rey

Πίνακας 8: Συντελεστές συσχέτισης του δείγματος ανάμεσα στη διάχυση σε επιλεγμένες περιοχές και στις νευροψυχολογικές μετρήσεις			
	CVLT I	CVLT II	REY II
ΓΟΝΥ	-0.21(0.074)	-0.11 (0.323)	-0.27* (0.026)
ΣΠΛΗΝΙΟ	0.05 (0.627)	0.11 (0.323)	-0.05 (0.645)
ΟΠΙΣΘΙΟ ΠΡΟΣΑΓΩ ΓΙΟ	-0.33* (0.006)/ -0.31* (0.010)	-0.32* (0.008)/ -0.27* (0.024)	-0.43* (0.001)/ -0.45* (0.001)
ΠΡΟΣΘΙΟ ΠΡΟΣΑΓΩ ΓΙΟ	-0.24 (0.062) / -0.32* (0.015)	-0.23 (0.07)/- 0.35* *(0.008)	-0.19 (0.133)/ -0.29* (0.024)
ΑΝΩ ΕΠΙΜΗΚΗ Σ ΔΕΣΜΙΔΑ	-0.16 (0.160)/- 0.24* (0.042)	-0.195 (0.097) / -0.1 (0.323)	-0.24* (0.040)/ -0.39* (0.002)
<p>CVLT I, καθυστερημένη ελεύθερη ανάκληση</p> <p>CVLT II, καθυστερημένη ελεύθερη ανάκληση με υπόδειξη</p> <p>REY II, ανάκληση του Rey</p> <p>Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως συντελεστής συσχέτισης κατά Pearson ρ (p-value) (FDR adjusted p-value)</p> <p>* Στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα</p> <p>Οι τιμές παρουσιάζονται για το Αριστερό/ Δεξιό ημισφαίριο.</p>			

Πίνακας 9

Αναγνώριση της φιγούρας Rey και Συντελεστή Μέσης Διάχυσης σε επιλεγμένες περιοχές του δείγματος.

		REY III YES	REY III NO	p-value*	Adjusted p-value**
ΓΟΝΥ		0.92±0.02	0.99±0.02	0.104	0.208
ΣΠΛΗΝΙΟ		0.83 ±0.02	0.85 ±0.03	0.701	0.801
ΟΠΙΣΘΙΟ ΠΡΟΣΑΓΩΓΙΟ	ΑΡ	0.73±0.01	0.76±0.01	0.093	0.208
	ΔΕ	0.74±0.01	0.78±0.01	0.036	0.144
ΠΡΟΣΘΙΟ ΠΡΟΣΑΓΩΓΙΟ	ΑΡ	0.76±0.01	0.76±0.01	0.819	0.819
	ΔΕ	0.74±0.01	0.77±0.02	0.215	0.344
ΑΝΩ ΕΠΙΜΗΚΗΣ ΔΕΣΜΙΔΑ	ΑΡ	0.71±0.01	0.72±0.01	0.310	0.413
	ΔΕ	0.70±0.01	0.73±0.01	0.036	0.144
*: Individual t-tests p-values					
**: Adjusted FDR p-values					
Οι μετρήσεις παρουσιάζονται ως μέσες τιμές (±σταθερά απόκλιση)					
REY III-YES, αναγνώριση του Rey					
REY III-NO, μη αναγνώριση του Rey					

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

A. MINI-MENTAL STATE EXAMINATION

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ :

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ : / /

MINI-MENTAL STATE EXAMINATION Σύντομη Εξέταση της Νοητικής Κατάστασης

01. Προσανατολισμός					
Ποιά είναι η ημερομηνία; Τσεκάρτε τις σωστές απαντήσεις	Ημέρα	Ημερ/νία ημέρας	Μήνας	Έτος	Εποχή
Που βρισκόμαστε; Τσεκάρτε τις σωστές απαντήσεις	Όνομα ή διεύθυνση	Όραφος	Πόλη	Νομός	Χώρα

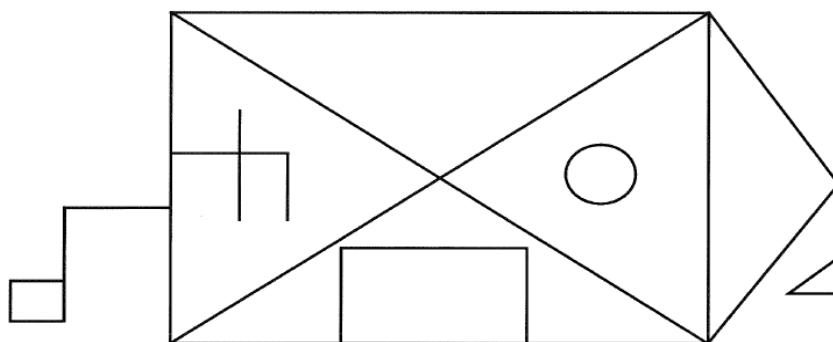
02. Εγχείραξη					
Θα ονομάσω τρία αντικείμενα. Όταν τελειώσω, θα σας ζητήσω να τα επαναλάβετε. Να θυμάστε ποια είναι γιατί θα σας ξαναρωτήσω σε λίγο. Τσεκάρτε τα αντικείμενα που είναι σωστά με την ΠΡΩΤΗ προσπάθεια, εάν γίνει κάποιο λάθος στην πρώτη προσπάθεια, επαναλάβετε όλα τα ανάματα έως ότου ο ασθενής τα μπάει και τα τρία.	Αριθ. Επαναλήψεις	Μπάλα	Σημεία	Δέντρο	

03. Προσοχή και ικανότητα υπολογισμών			
Αφαίρεση Τώρα θα ήθελα να αφαιρέσετε το 7 από το 100. Από αυτόν τον αριθμό αφαιρέστε άλλα 7. Συνεχίστε τις αφαιρέσεις κατά 7, μέχρι να σας πω να σταματήσετε. Καταχωρήστε ως σωστή μία απάντηση κάθε φορά που η διαφορά είναι 7, ακόμη κι αν η προηγούμενη απάντηση είναι λάθος.	Καταγραφή απάντησης	Σωστό	
	93		
	86		
	79		
	72		
	65		
Απόδοση λέξης Συλλαβίστε τη λέξη "πέτρα" ανάποδα ("ΑΡΤΕΠ") Καταχωρίστε ως σωστό μόνον εάν τα γράμματα είναι με την σωστή σειρά Και οι δύο δοκιμές πρέπει να ολοκληρωθούν. Η τελική βαθμολόγηση (σωστές απαντήσεις) για αυτήν την ενότητα είναι η ΥΨΗΛΟΤΕΡΗ εκ των δύο (Αφαίρεση ή Απόδοση λέξης)			

04. Ανάκληση			
Ποιά είναι τα τρία αντικείμενα που σας ζήτησα να θυμάστε;	Μπάλα	Σημεία	Δέντρο

05. Γλώσσα			
Ονομασία	Δείξτε δύο αντικείμενα (ρολόι, μολύβι) και ρωτήστε "Πως ονομάζεται αυτό το αντικείμενο;"	Ρολόι Μολύβι	
Επανάληψη	Πρόκειται να πω κάτι και θα ήθελα να το επαναλάβετε μετά από εμένα: "Όχι αν, και ή αλλά" (Επιτρέπεται μία επανάληψη)		
Εντολές	Δώστε καθαρές οδηγίες με την πρώτη. "Θα σας δώσω ένα κομμάτι χαρτιού. Πάρτε το χαρτί με το δεξί σας χέρι, διπλώστε το στη μέση και ακουμπήστε το στο πάτωμα". Αφού δώσετε στον ασθενή το χαρτί, επαναλάβετε την εντολή. Βαθμολογήστε ως σωστό, εάν οι εργασίες έγιναν με την σωστή σειρά.	Δεξί χέρι Διπλωμα Στο πάτωμα	
Ανάγνωση	Δείξτε την κάρτα που γράφει "Κλείστε τα μάτια σας" και ζητήστε από τον ασθενή να ακολουθήσει την οδηγία.		
Γραφή	Υποδείξτε στον ασθενή το τέλος της σελίδας σχεδίου (επόμενη σελίδα) και ζητήστε του να γράψει μία οποιαδήποτε ολοκληρωμένη πρόταση. Κατόπιν ζητήστε από τον ασθενή να σας πει τι έγραψε. Η ορθογραφία και η γραμματική δεν είναι σημαντικά. Η πρόταση θα πρέπει να έχει ένα υποκείμενο (ή αυτό να υπονοείται) και ένα ρήμα.		
Αντιγραφή	Υποδείξτε στον ασθενή την επόμενη σελίδα και πείτε "Αντιγράψτε αυτό το σχέδιο". Κάθε πεντάγωνο, θα πρέπει να έχει 5 πλευρές και 5 καθαρές γωνίες και η τομή τους να σχηματίζει ένα ρόμβο.		

B. EIKONA REY (BENSON)



Γ. CVLT

*9w-California verbal learning test										
λίστα Α Δευτέρας	1 ^η	2 ^η	3 ^η	4 ^η	5 ^η	λίστα Β Τρίτης	λίστα Α Δευτέρας	Άμεση ανάκληση λίστας Α με υπόδειξη		
								ρούχα	ζαρζαβατικά	φρούτα
κεράσια						μπισκότα	κεράσια	βερμούδα	μαρούλι	κεράσια
μπλούζα						ροδάκινα	μπλούζα	μπουφάν	λάχανο	δαμάσκηνα
μαρούλι						τρυπάνι	μαρούλι	μπλούζα	σπανάκι	σταφύλια
μπουφάν						μπανάνα	μπουφάν			
λάχανο						τανάλια	λάχανο			
δαμάσκηνα						φλιτζάνι	δαμάσκηνα			
βερμούδα						πένσα	βερμούδα			
σταφύλια						κέικ	σταφύλια			
σπανάκι						φράουλες	σπανάκι			
παραισφρήσεις										

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Greenwood PM (2000). The frontal aging hypothesis evaluated. *J Int Neuropsychol Soc* 6: 705-726
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision*, American Psychiatric Association, Arlington, VA, 2000
3. VA Kral. Senescent forgetfulness: benign and malignant, *Can.med.Assoc.J* 86 (1962) 257-260
4. T. Crook, RT Barus, SH Ferris, et al. Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change: report of a National Institute of Mental Health work group. *Developmental Neuropsychology* 2 (1986) 261-276
5. R Levy. Aging associated cognitive decline. *Int Psychogeriatr* 6 (1994) 63-68
6. RC Petersen, GE Smith, SC Waring et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-308
7. RC Petersen, R Doody, A Kurz et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58:1985-1992
8. RC Petersen, JC Stevens, M Ganguli et al. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, *Neurology* 2001;56: 1133-1142
9. Daly E, Zaitchck D, Copeland m et al. Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. *Arch Neurol* 2000; 57:675-680
10. Petersen RC, Negash S. Mild Cognitive Impairment: an overview. *CNS spectr* 2008;13(1): 45-53
11. Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the cardiovascular health cognition study. *Arch Neurol* (reprinted) 2003;60: 1385-1389
12. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA et al. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology* 2002;59: 198-205

13. Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology* 2002; 59: 1594-1599
14. Busse A, Hensel A, Guhne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mild cognitive impairment: long term course of four clinical subtypes. *Neurology* 2006; 67: 2176-2185
15. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*. 1993; 261: 921-923
16. Aggarwal NT, Wilson RS, Beck TL, Bienias JL, Bennett DA. Mild cognitive impairment in different functional domains and incident Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76: 1479-1484
17. Hunderfund AL, Roberts RO, Slusser TC, et al. Mortality in amnesic mild cognitive impairment: a prospective community study. *Neurology*. 2006; 67: 1764-1768
18. Schott JM, Kennedy J and Fox NC. New developments in MCI and AD. *Curr Opin Neurol* 19 (2006), 522-558
19. O.Hansson et al. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with MCI: a follow-up study. *Lancet Neurol* 5 (2006), 228-234
20. Di Carlo A et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. *The Italian Longitudinal Study on Aging, J Am Geriatr Soc* 48 (2000), 775-782
21. Pratico D et al. Increase of brain oxidative stress in MCI: a possible predictor of AD. *Arch Neurol* 59 (2002), 972-976
22. Morris JC, Storandt M, McKeel DW, Jr et al. Cerebral amyloid deposition and diffuse plaques in "normal" aging: evidence for presymptomatic and very mild Alzheimer's disease. *Neurology*. 1996; 46: 707-719
23. DeKosky ST, Ikonomic MD, Styren SD et al. Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Ann Neurol*. 2002; 51: 145-155
24. Petersen RC. Mild cognitive impairment. *Neurobiol aging* 2003; 23: S145
25. Price JL, McKeel DW Jr, Buckles VD et al. Neuropathology of nondemented aging: presumptive evidence

- for preclinical Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2009; 30: 1026-1036
26. Markesbery WR. Neuropathologic alterations in mild cognitive impairment: a review. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2010; 19: 221-228
 27. Pham E, Crews L, Ubhi K et al. Progressive accumulation of amyloid-beta oligomers in Alzheimer's disease and in amyloid precursor protein transgenic mice is accompanied by selective alterations in synaptic scaffold proteins. *Febs J* 2010; 277: 3051-3067
 28. Riley KP, Snowdon DA, Markesbery MD. Alzheimer's neurofibrillary pathology and the spectrum of cognitive function: findings from the Nun study. *Ann Neurol* 2002; 51: 567-577
 29. Mufson EJ, Binder L, Counts SE et al. mild cognitive impairment: pathology and mechanisms. *Acta neuropathol*. 2012 Jan; 123(1):13-30
 30. Bussiere T, Gold G, Kovari E et al. Stereologic analysis of neurofibrillary tangle formation in prefrontal cortex area 9 in aging and Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2003; 117: 577-592
 31. Morris JC, Price AL. Pathologic correlates of nondemented aging, mild cognitive impairment and early-stage Alzheimer's disease. *J mol Neurosci*. 2001; 17: 101-118
 32. Gomez-Isla T, Hollister r, West H et al. Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997; 41: 17-24
 33. Iacono D, O'Brien R, Resnick SM et al. Neuronal hypertrophy in asymptomatic Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp neurol* 2008; 67: 578-589
 34. Masliah E, Miller A, Terry RD. The synaptic organization of the neocortex in Alzheimer's disease. *Med Hypotheses*. 1993; 41: 334-340
 35. Scheff SW, Price DA, Schmitt FA, DeKosky ST, Mufson EJ. Synaptic alterations in CA1 in mild Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology*. 2007; 68: 1501-1508
 36. Salehi A, Verhaagen J, Dijkhuizen PA, Swaab DF. Co-localization of high affinity neurotrophic receptors in nucleus basalis of Meynert neurons and their differential reduction in Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 1996; 75: 373-387

37. Schneider JA, Arvanitakis Z, Leurgans SE et al. The neuropathology of probable Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2009; 66(2): 200-208
38. Du AT et al. MRI of the entorhinal cortex and hippocampus in MCI and AD. *J Neurol neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 441-7
39. J.M. Schott, J. Kennedy and N.C. Fox, New developments in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, *Curr Opin Neurol* **19** (2006), 552–558.
40. Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC, et al. 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain* 2007;130:1777–86.
41. Chetelat G, Landeau B, Eustache F, Mezenge F, Viader F, de la Sayette V, al.
Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study. *Neuroimag* 2005;27: 934–46
42. Seo SW, Im K, Lee J, Kim Y, Kim ST, Kim SY, Yang DW, Kim SI, Cho YS, Na DL. Cortical thickness in single- versus multiple-domain amnesic mild cognitive impairment. *NeuroImage* 2007;36: 289– 297
43. Sperling R. Functional MRI studies of associative encoding in normal aging,
mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 2007;1097:146–155. [PubMed: 17413017]
44. Mandzia JL, McAndrews MP, Grady CL, Graham SJ, Black SE. Neural correlates of incidental memory in mild cognitive impairment: An fMRI study. *Neurobiol Aging* 2009; 30:717–730.
45. Dickerson BC et al. medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2004; 56: 27-35

46. Johnson SC, Schmitz TW, Moritz CH, Meyerand ME, Rowley HA, Alexander AL, Hansen KW, Gleason CE, Carlsson CM, Ries ML, Asthana S, Chen K, et al. Activation of brain regions vulnerable to Alzheimer's disease: The effect of mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2006;27:1604–1612.
47. Johnson NA, Jahng GH, Weiner MW, Miller BL, Chui HC, Jagust WJ, et al. Pattern of cerebral hypoperfusion in Alzheimer disease and mild cognitive impairment measured with arterial spin-labeling MR imaging : initial experience. *Radiology* 2005 ;234 : 851-9.
48. Xu G, Antuono PG, Jones J, Xu Y, Wu G, Ward D, et al. Perfusion fMRI detects deficits in regional CBF during memory-encoding tasks in MCI subjects. *Neurology* 2007 ; 69 : 1650-6.
49. Schuff N, Zhu XP. Imaging of MCI and early dementia. *The British journal of Radiology*, 80 (2007), S109-S114
50. Drzezga A et al. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:1104–13
51. Huang C, Wahlund LO, Svensson L, Winblad B, Julin P. Cingulate cortex hypoperfusion predicts Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *BMC Neurol* 2002;2:9.
52. Huang C et al. Imaging markers of mild cognitive impairment: multivariate analysis of CBF SPECT. *Neurobiol Aging* 2007;28:1062–9.
53. Kantarci K et al. Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease : A 1H MRS study. *Neurology* 2000 ; 55 : 210-7.

54. M. Catani et al. MR spectroscopy differentiates mild cognitive impairment from normal brain aging. *Neuroreport* **12** (2001), 2315–2317.
55. Zhang B, Li M, Sun ZZ, Zhu B, Yuan L, Wang Y, et al. Evaluation of functional MRI markers in mild cognitive impairment. *J Clin Neurosci* 2009 ; 16 : 635-41.
56. Bozzao A, Floris R, Baviera ME, Apruzzese A, Simonetti G. Diffusion and perfusion MR imaging in cases of Alzheimer's disease : correlations with cortical atrophy and lesion load. *Am J Neuroradiol* 2001 ; 22 : 1030-6.
57. Kantarci K, Jack Jr CR, Xu YC, Campeau NG, O'Brien PC, Smith GE, et al. Mild cognitive impairment and Alzheimer disease : regional diffusivity of water. *Radiology* 2001 ; 219 :101-7
58. Jak et al. Contributions of neuropsychology and neuroimaging to understanding clinical subtypes of MCI. *Int Rev Neurobiol* 2009; 84: 81-103
59. Rose SE, McMahon KL, Janke AL, et al. Diffusion indices on magnetic resonance imaging and neuropsychological performance in amnesic mild cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:1122–1128.
60. Wang L, Swank JS, Glick IE, et al. Changes in hippocampal volume and shape across time distinguish dementia of the Alzheimer type from healthy aging. *Neuroimage* 2003; 20:667–682.
61. Sexton C. et al. A meta-analysis of DTI in MCI and AD. *Neurobiol Aging*. 2011; 32:2322.e5-18
62. H. Rusinek, S. De Santi, D. Frid, W.H. Tsui, C.Y. Tarshish, A.. Convit and de M.J. Leon, Regional brain atrophy rate predicts future cognitive decline: 6-year longitudinal MR imaging study of normal aging, *Radiology* **229** (2003), 691–696.

63. Mueller S et al. Functional and structural MRI in neuropsychiatric disorders, Part1. *Am J Neuroradiol* 33: 1845-50
64. S. Bell-McGinty, O.L. Lopez, C.C. Meltzer, J.M. Scanlon, E.M. Whyte, S.T. Dekosky and J.T. Becker, Differential cortical atrophy in subgroups of mild cognitive impairment, *Arch Neurol* **62** (2005), 1393–1397.
65. Devanand DP, Pradhaban G, Liu X, Khandji A, De Santi S, Segal S, et al. Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 68:828–36.
66. Mariani E, Monastero R and Mecocci P. MCI; a systematic review. *Journal of Alzheimer's disease* 12 (2007): 23-25
67. Schuff N and Zhu XP. Imaging of MCI and early dementia. *The british journal of Radiology*, 80 (2007), S 109-114
68. A. Metastasio, P. Rinaldi, R. Tarducci, E. Mariani, F.T. Feliziani, A. Cherubini, G.P. Pelliccioli, G. Gobbi, U. Senin and P. Mecocci, Conversion of MCI to dementia: Role of proton magnetic resonance spectroscopy, *Neurobiol Aging* **27** (2006), 926–932.
69. Forsberg A, Engler H, Almkvist O, Blomquist G, Hagman G, Wall A, et al. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2007
70. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Donepezil and vitamin E in the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2005; 352:2379-2388.
71. Feldman H, Scheltens P, Scarpini E, et al. Behavioral symptoms in mild cognitive impairment. *Neurology*. 2004;62: 1199-1201.
72. Gold M, Francke S, Nye JS, et al. Impact of APOE genotype on the efficacy of galantamine for the treatment of mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*.2004;25:S521-24

73. Thal LJ, Ferris SH, Kirby L, et al. A randomized, double-blind, study of rofecoxib in patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30:1204-1215.
74. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al. International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment. *Lancet*. 2006;367:1262-1270.
75. Daly E, Zaitchik D, Copeland M, Schmahmann J, Gunther J, Albert M. Predicting conversion to Alzheimer's disease using standardized clinical information. *Arch Neurol*. 2000;57:675-680.
76. L.J. Podewils, E. Guallar, L.H.Kuller, L.P. Fried, O.L. Lopez, M. Carlson and
C.G. Lyketsos, Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: findings
from the Cardiovascular Health Cognition Study, *Am J Epidemiol* **161** (2005),
639–651.
77. Marilyn S. Alberta, Steven T. DeKosky, Dennis Dickson, Bruno Dubois, Howard H. Feldman, Nick C. Fox, Anthony Gamst, David M. Holtzman, William J. Jagust, Ronald C. Petersen, Peter J. Snyder, Maria C. Carrillo, Bill Thies, Creighton H. Phelps 'The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup', *Alzheimer & Dementia*, 16 April 2011
78. Possin et al. Distinct neuroanatomical substrates and cognitive mechanisms of figure copy performance in Alzheimer's disease and behavioral variant of frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* 2011. Jan; 49(1):43-8
79. Chua TC, Wen W, Chen X et al. Diffusion tensor imaging of the posterior cingulate is a useful biomarker of mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009 ;17:602-13.

80. Zhuang L, Wen W, Zhu W, et al White matter integrity in mild cognitive impairment: a tract-based spatial statistics study. *Neuroimage*. 2010; 53:16-25.
81. Chetelat G, Desgranges B, Sayette V et al. Dissociating atrophy and hypometabolism impact on episodic memory. *Brain* 2003; 126: 1955-1967
82. Fellgiebel A., Muller M., Wille P. et al. Color- coded diffusion tensor imaging of posterior cingulate fiber tracts in mild cognitive impairment *Neurobiol Aging* 2005; 26: 1193-98
83. Kiuchi K, Morikawa M, Taoka T,et al. Abnormalities of the uncinate fasciculus and posterior cingulated fasciculus in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease: a diffusion tensor tractography study. *Brain research* 2009; 1287: 184-191
84. Zhang Y, Schuff N, Jahng G-H et al. Diffusion Tensor Imaging of Cingulum in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease *Neurology* 2007; 68:13-19.
85. Medina D,DeToledo-Morrell L, Urresta F et al White matter changes in mild cognitive impairment and AD: a diffusion tensor imaging study *Neurobiol Aging* 2006 ;27:663-72
86. Thompson PM, Hayashi KM, Dutton RA,et al., Tracking Alzheimer's disease *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 2007;1097:183-214
87. Koyabashi K, Hayashi M, Nakano H et al apoptosis of astrocytes with enhanced lysosomal activity and oligodendrocytes in white matter lesions in Alzheimer's disease *Neuropathol Appl Neurobiol* 2002; 28:238-51
88. Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Sullivan EV. Frontal circuitry degradation marks healthy adult aging: evidence from diffusion tensor imaging. *Neuroimage* 2005; 26; 891-899
89. Rose SE, Chen F, Chalk JB et al. Loss of connectivity in Alzheimer's disease: an evaluation of white matter integrity with color-coded MR diffusion tensor imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2000; 69:528-30
90. Cho H, Dong W, Young M et al, Abnormal integrity of corticospinal tracts in: A diffusion tensor imaging study *J Korean Med Sci* 2008; 23: 477-83
91. Takahashi S, Yonezawa H, Kudo M, Inone T, Tohgi H. Selective reduction of diffusion anisotropy of Alzheimer disease Brains measured by 3.0 Tesla magnetic resonance imaging, *Neuroscience Letters* 2002; 332:45-48
92. Wang L, Goldstein FC, Veledar E,et al. Alterations in cortical thickness and white matter integrity in mild cognitive impairment measured by whole brain cortical thickness mapping and diffusion tensor imaging. *Am J Neuroradiol* 2009

93. Douaud G, Jbabdi S, Behrens T, et al. DTI measures in crossing-fibre areas: increased diffusion anisotropy reveals early white matter alteration in MCI and mild Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2011; 55: 880-890
94. Palmer K, Fratiglioni L, Windbland B What is MCI? Variations in definitions and evolution of nondemented persons with cognitive impairment *Acta Neurol Scand* 2003; 107 (Suppl 179): 14-20
95. Fletcher PC, Henson RNA Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain* 2001; 124:849-81
96. Wheeler MA, Stuss DT, Tulving E. Frontal lobe damage produce episodic memory impairment. *J Int Neuropsychol Soc* 1995; 1:525-536
97. Goldstein F, Mao H, Wang L et al. White matter integrity and episodic memory performance on mild cognitive impairment: a diffusion tensor imaging study. *Brain Imaging Behavior* 2009; 3: 132-141
98. Haller S, Missonnier P, Herrmann FR, et al. Individual Classification of Mild Cognitive Impairment Subtypes by Support Vector Machine Analysis of White Matter DTI. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012 Sep 13. [Epub ahead of print]
99. Yoshiura T, Mihara F., Ogomori K et al. Diffusion tensor in posterior cingulate gyrus: correlation with cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 2002; 13:2299-302
100. Nowrangi MA et al .Longitudinal, region-specific course of diffusion tensor imaging measures in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2012 Dec 12. (Epub ahead of print)
101. Miller SL, Fenstermacher E, Bates J, Blacker D, Sperling RA, Dickerson BC. Hippocampal activation in adults with mild cognitive impairment predicts subsequent cognitive decline. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 630–635.
102. Talia et al. Effectiveness of regional DTI measures in distinguishing Alzheimer's disease, MCI, and normal aging. *Neuroimage clinical* 3 (2013): 180-195

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

ΣΥΝΗΘΕΙΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΗΓΔ: Ήπια Γνωσιακή Διαταραχή

ΝΑ: Νόσος Alzheimer

DTI: Τανυστής διάχυσης

PET: τομογραφία απεικόνισης ποζιτρονίων

ASL: arterial spin labelling

sd a-MCI: Αμνησικού Τύπου Ήπια Γνωσιακή Διαταραχή ενός τομέα

md a-MCI: Αμνησικού Τύπου Ήπια Γνωσιακή Διαταραχή πολλαπλών τομέων

ΜΤ: Μαγνητική Τομογραφία

ROI: περιοχές ενδιαφέροντος